

PSYCHOPHARMACOLOGIA

EDITORIAL BOARD / HERAUSGEGEBEN VON / PUBLIÉ PAR

J. DELAY, PARIS • J. ELKES, BETHESDA • H. ISBELL, LEXINGTON • S. S. KETY, BETHESDA
W. MAYER-GROSS, BIRMINGHAM • G. MORUZZI, PISA • E. ROTHLIN, BASEL
E. STRÖMGREN, AARHUS • H. WAELSCH, NEW YORK • A. WIKLER, LEXINGTON

MANAGING EDITORS / SCHRIFTFÜHRUNG / RÉDACTEURS EN CHEF

E. ROTHLIN • H. ISBELL

ADVISORY BOARD / BEIRAT / RÉDACTEURS ADJOINTS

NEUROPHYSIOLOGIA

E. D. Adrian, Cambridge
F. Bremer, Bruxelles
J. C. Eccles, Canberra
A. Fessard, Paris
R. W. Gerard, Ann Arbor
R. Granit, Stockholm
G. W. Harris, London
W. R. Hess, Zürich
H. H. Jasper, Montreal
P. D. MacLean, Bethesda
H. W. Magoun, Los Angeles
J. Z. Young, London

NEUROPHARMACOLOGIA

P. B. Bradley, Birmingham
F. von Brücke, Wien
U. S. von Euler, Stockholm
W. S. Feldberg, London
J. H. Gaddum, Cambridge
P. Holtz, Frankfurt a. M.
L. Lasagna, Baltimore
C. C. Pfeiffer, Emory
C. Radouco-Thomas, Genève

E. Trabucchi, Milano
K. R. Unna, Chicago

NEUROCHIMIA

H. Blaschko, Oxford
B. B. Brodie, Bethesda
J. Folch-Pi, Cambridge/Mass.
D. Nachmansohn, New York
I. H. Page, Cleveland
J. H. Quastel, Montreal
S. Udenfriend, Washington
H. Weil-Malherbe, Washington

NEUROLOGIA

H. Gastaut, Marseille
P. van Gehuchten, Bruxelles
G. Jefferson, Manchester
R. Jung, Freiburg i. Br.
H. H. Merritt, New York
G. H. Monrad-Krohn, Oslo
W. Penfield, Montreal
H. Pette, Hamburg
H. G. Wolff, New York

PSYCHIATRIA

M. Bleuler, Zürich
W. de Boer, Köln
D. E. Cameron, Montreal
J. O. Cole, Bethesda
H. C. B. Denber, New York
P. Deniker, Paris
J. Denis Hill, London
H. Hoff, Wien
N. S. Kline, Orangeburg
E. Kretschmer, Tübingen
A. J. Lewis, London
E. Lindemann, Boston
M. Rinkel, Boston
K. Schneider, Heidelberg
E. Slater, London
W. A. Stoll, Zürich

PSYCHOLOGIA

J. V. Brady, Washington
P. B. Dews, Boston
H. J. Eysenck, London
H. F. Hunt, Chicago
H. Klüver, Chicago
K. H. Pribram, Stanford
O. Zangwill, Cambridge



SPRINGER-VERLAG / BERLIN • GÜTTINGEN • HEIDELBERG

(Postverlagsort Berlin • 28. 11. 1960 • DM 10.80)

Die Forschung über die Wirkungen und Wirkungsweisen psychotroper Substanzen hat in den letzten Jahren einen unerhörten Aufschwung genommen. Was vordem nur ein erwünschtes Ziel war, ist zu einer neuen Wissenschaft geworden: Psychopharmakologie. Da eine fruchtbare Analyse und Synthese ihrer Probleme nur durch Zusammenarbeit aller Grundfächer (Pharmakologie, Neurochemie, Neurophysiologie, Neurologie, Psychologie und Psychiatrie) möglich wird, ist die Psychopharmakologie eine verbindende, integrierende Forschungsdisziplin. Die ständig anwachsende Literatur dieses komplexen Arbeitsgebietes ist jedoch bisher zwangsläufig über zahlreiche Zeitschriften verstreut, da es bis heute kein Spezialorgan gab, das sich ausschließlich der Psychopharmakologie widmet. Diesem dringenden Bedürfnis zu begegnen, hat sich eine Gruppe von Vertretern der verschiedenen Arbeitsrichtungen der Psychopharmakologie entschlossen, eine neue Zeitschrift „Psychopharmacologia“ zu gründen. In ihr sollen die bedeutenden Fortschritte dieses Arbeitsgebietes durch Veröffentlichung experimenteller und klinischer Originalarbeiten, Übersichten der neuesten Literatur sowie kurzer Originalmitteilungen zusammengefaßt werden.

Recent years have witnessed an unprecedented advance in research on the action and effects of psychotropic drugs, and what, formerly, was just a distant goal, has now evolved into a new branch of science: psychopharmacology. As, however, any fruitful analysis and synthesis of its problems can only be attained with the aid of the complete scale of basic sciences (pharmacology, neurochemistry, neurophysiology, neurology, psychology and psychiatry), psychopharmacology constitutes an integrating discipline of research. Owing to the lack of an organ devoted especially to psychopharmacology, the constantly increasing literature pertaining to this complex field of activity has hitherto of necessity been scattered among various periodicals. In order to overcome this drawback, a group of representatives of the various psychopharmacologic sections have engaged in editing a journal, "Psychopharmacologia", in which the publication of original experimental and clinical papers, reviews of recent literature and short original notices will provide a comprehensive survey of the important progress which is being actually achieved in this field of science.

Ces dernières années ont vu un développement sans précédent dans la recherche des effets et du mode d'action des substances psychotropes sur le «Comportement» et ont fait naître une nouvelle science: la Psychopharmacologie. Comme ces problèmes ne peuvent être résolus que par la collaboration des disciplines de base telles que la pharmacologie, la neurochimie, la neurophysiologie, la psychologie et la psychiatrie, la psychopharmacologie est devenue un champ de recherche de première importance. Cependant la littérature toujours croissante en ce domaine de recherche est forcément disséminée dans de nombreux périodiques, puisqu'il n'existe pas encore de journal exclusivement consacré à la psychopharmacologie. Pour répondre à ce pressant besoin un groupe de représentants des diverses disciplines de la psychopharmacologie s'est mis en devoir de rédiger un nouveau journal dans lequel seraient rassemblés les progrès importants de ce domaine, par la publication d'ouvrages originaux expérimentaux et cliniques, ainsi que des rapports sur des questions actuelles.

Richtlinien für die Mitarbeiter siehe am Schluß des Heftes. — Directions to Authors are given at the end of this number. — Directives destinées aux auteurs, voir à la fin du fascicule.

PSYCHOPHARMACOLOGIA

Contents / Inhalt / Table des Matières

Original Investigations · Originalarbeiten · Travaux originaux

- WRIGHT, R. L. D., and W. P. KYNE, A Clinical and Experimental Comparison of Four Anti-Schizophrenic Drugs 437
- KEY, B. J., and P. B. BRADLEY, The Effects of Drugs on Conditioning and Habituation to Arousal Stimuli in Animals. With 3 Figures in the Text 450
- MITCHELL, J. C., and F. A. KING, The Effects of Chlorpromazine on Water Maze Learning Retention, and Stereotyped Behavior in the Rat . . . 463
- BÄTTIG, K., Z. KLEINROK, H. SCHUMACHER und E. GRANDJEAN, Die Wirkung von Trichloräthylen auf die Anbahnung und experimentelle Löschung einer bedingten Fluchtreaktion. Mit 4 Textabbildungen 469
- GELLER, I., and J. SEIFTER, The Effects of Meprobamate, Barbiturates, d-Amphetamine and Promazine on Experimentally Induced Conflict in the Rat. With 6 Figures in the Text 482
- BOCHNIK, H. J., und U. SPIEGELBERG, Klinische und experimentelle EEG-Untersuchungen bei Gesunden, Epileptikern und anderen Hirnkranken mit Preludin. (2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazinhydrochlorid, „Phenmetrazine“). Mit 2 Textabbildungen 493

Clinical Reports · Klinische Mitteilung · Communications cliniques

- HEINRICH, K., und N. PETRILOWITSCH, Klinische Ergebnisse und psychopathologische Wirkungsformen der Therapie mit Monoaminoxydase-inhibitoren 506

Distributors in USA:

Stechert-Hafner, Inc., 31 East 10th Street, New York 3, N. Y.

and

Walter J. Johnson, Inc., 111 Fifth Avenue, New York 3, N. Y.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Psychopharmacologia

Die Zeitschrift erscheint im Interesse rascher Veröffentlichung nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Für den Inhalt von „Kurzen Originalmitteilungen“ und „Briefen an die Herausgeber“ sind die Autoren stets selbst verantwortlich; solche Beiträge müssen nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wiedergeben.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

In order to avoid delay in publication, this journal is issued at indefinite intervals, according to the material received, and consists of loose numbers, priced singly, for subsequent assembly in volumes.

Responsibility for the contents of "Short communications" or "Letters to the Editor" devolves exclusively on the authors themselves, such contributions not necessarily representing the opinion of the editors.

Special attention is drawn to the fact that sole copyright for all languages and lands is transferred to the publishers immediately the manuscript is accepted and published by them. It is a fundamental condition that no manuscript submitted shall have been or will be published elsewhere either at home or abroad.

Unless special permission has been granted by the publishers, no photographic reproductions, microfilms, microphotos or other reproductions of a similar nature may be made of the journals, of individual contributions contained therein or of extracts therefrom.

The reproduction of registered names, trade marks, etc. in this journal, even if not specially indicated, does not warrant the assumption that such names, as defined by the laws affecting protection of trade marks, etc., may be regarded as uncontrolled and therefore for the free use of everybody.

Cette revue paraît à intervalles rapprochés dans la mesure des articles reçus, sans néanmoins obligation de publication régulière et de prix fixe, sous forme de fascicules séparés qui seront reliés en volumes.

Seuls les auteurs sont responsables des informations et opinions contenues dans les rubriques: «Communications brèves» et «Lettres à l'éditeur»; ces contributions ne sauraient toujours représenter l'opinion de la rédaction.

L'attention est tout particulièrement attirée sur le fait qu'une fois le manuscrit accepté et publié par les éditeurs, l'unique copyright pour tous pays et toutes langues leur est réservé. Ne doivent être en principe envoyés que les ouvrages qui n'ont jamais été et ne seront jamais publiés ni dans le pays même de l'auteur ni à l'étranger.

En outre, il n'est pas permis sans l'autorisation expresse des éditeurs de faire des reproductions photographiques, des microfilms, des microphotos, etc. . . ., des revues publiées, des communications individuelles ou d'extraits de ces dernières.

La reproduction dans cette revue de marques déposées, marques de fabrique, désignations de marchandises, etc., même sans indication spéciale, n'autorise pas à croire que ces noms définis par la législation commerciale sur les marques et la propriété industrielle puissent être laissés au libre usage de chacun.

*Zur
klinischen Therapie
und zur
Dauerbehandlung
von*

PSYCHOSEN

*Bei Dauergebrauch
in niedriger Dosierung
Schutz vor Rezidiven
und fortschreitendem
geistigen Verfall.*

AUSSTRE UND LITERATUR STEHMEN ZUR VERFÜGUNG

TAXILAN®

N-METHYL-PIPERAZINYL-N'PROPYL-PHENOTHIAZIN

Originalpackungen:

50 Dragees zu 25 mg
25 Tabletten zu 100 mg
10 Ampullen zu 2 ccm/50 mg

Anstaltspackungen:

1000 Dragees zu 25 mg
100 Ampullen zu 2 ccm/50 mg
250 Tabletten zu 100 mg



**PROMONTA
HAMBURG**

**Neue Wege in der Behandlung emotioneller
und psycho-somatischer Krankheitsbilder**

Librium®

7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd · HCl
Kapseln zu 10 mg · 20, 100 und 500 Stück.

»Zahlreiche Prüfer bestätigen meine eigenen Erfahrungen, daß Librium Angst- und Erregungszustände dämpft, ohne das Bewußtsein zu trüben und die Denkprozesse zu beeinträchtigen. Meine Erfahrungen bei allen Arten von Angst, Krampf- und Spannungszuständen, Zwangsvorstellungen und -handlungen, bei agitierter Depression und Delirium tremens weisen darauf hin, daß Librium eines der interessantesten Mittel seiner Art ist, das bisher entwickelt wurde.« (1)

»Librium ist eine psychotrop wirkende Substanz, die sediert, entspannt und damit kontaktbereiter macht . . . « (2)

»Die Daten der Hämogramme, Urinalysen und Leberfunktionstests blieben innerhalb der Norm«. (3)

1 Harris, H.: J. Amer. Med. Ass. **172**, 11, 1162 (1960)

2 Voelkel, A.: Vortrag Tagg. Dtsch. Sektion Internat. Ges. Psycho-Pharmako-Therapie Nürnberg 30. IV. - 1. V. 1960

3 Tobin, J. M., Bird, I. F., Boyle, D. E.: Dis. Nerv. Syst. **21**, Beiheft 3, 11 (1960).

Original Investigations · Originalarbeiten · Travaux originaux

Drug Research Unit, Department of Psychiatry, The University of Toronto

**A Clinical and Experimental Comparison
of Four Anti-Schizophrenic Drugs**

By

R. L. D. WRIGHT and W. P. KYNE

(Received April 25, 1960)

Increasing usage of tranquilizing drugs in recent years has been a reflection of their undoubted clinical value in the management of schizophrenia and other allied disorders. Clinicians have described these drugs, mainly from the phenothiazine and rauwolfia families, as producing "quieter, more cooperative, and more accessible patients" from those previously restless, aggressive, and hostile. Anxiety is often reduced and communication improved. Hallucinations and delusions frequently become less intense, or at least less disturbing, and better social adaptivity consequently becomes possible, often to the point of discharge from hospital. Such remissions may often be maintained on the appropriate regime of chemotherapy, and within the institution the effects of such drugs may be felt in the increase of numbers in open wards, and by the decrease in nursing problems generally. Efforts to maintain and further brighten this situation have resulted in a continuing supply of new drugs accompanied by a deluge of more or less valid claims for their therapeutic superiorities. These claims may cite greater effectiveness, higher incidence of therapeutic value in previously recalcitrant patients, and decreased incidence or virulence of side effects. Due, no doubt, to a certain placebo effect upon both doctor and patient, such new drugs may be greeted with credence which longer term evaluation would not support. Yet with constant multiplication of newer drugs, the problem of selecting the "right" drug for a given patient by trial and error becomes an increasingly lengthy, and hence, inept, procedure.

Clearly there are multiple problems to be overcome before one can *initially* prescribe the "best" drug for his patient, but these rest mainly upon establishing objective, "hard" criteria for the fitting of any given drug to any particular syndrome or constellation of signs in the patient. Clinically this tends to be done all the time, in at least restricting the range of drugs to be tried against each major syndrome. But varying reports of effectiveness often depending upon the proclivities of the clinician, "fashions" in drug popularity, and frequent disappointment in usage with any given drug, would suggest the value of harder criteria

for the evaluation and comparison of new and older drugs one with the other.

The purpose of this paper is to describe a recent project in which our research group attempted a comparison of four anti-schizophrenic compounds along what might be termed experimental, as well as clinical, lines. This involved problems of procedure not usually encountered in clinical research, mainly involving the extraction by statistical controls of the maximum information from relatively few patients, in such a way as to make generalization of findings legitimately possible. Our aim was to compare two phenothiazines, trifluoperazine and thioridazine¹ with each other and with two rauwolfia-type compounds, reserpine² and RO 1-9569-12³ which were also compared with one another. We also wished to determine the effect, if any, of sex and differential diagnosis upon the outcome of treatment with these drugs. A further practical restriction was having to fit these intentions to a relatively small number of patients, and in a fashion which would not unduly incommode the general functioning of a large mental hospital.

Twelve male and twelve female patients were selected and housed in two special wards under the care of research nurses especially trained for their tasks. Of each group, four were selected as Paranoid, four as Catatonic, and four as Chronic Undifferentiated Schizophrenia. Inclusion of diagnosis as a variable necessitates such known proportionality as a requisite of experimental design. All patients had also, by necessity, to be selected on the basis of reasonable youth, good general physical health, and prospect of remaining in hospital long enough for completion of the study. In fact, every effort was made to select patients who were previously "treatment-resistant" as well, and who did not markedly fluctuate from their basal levels of clinical impairment. One must note, however, that these measures designed to establish typical schizophrenic groupings, still do not typify *all* schizophrenics, and that due caution must accompany the interpretation of our generalized findings. Table 1 shows the particulars for our patient sample.

The experiment was designed so that each patient received each drug in sequence, and thus so that the comparisons between drugs were "within" patients. The sequence of administration was independently randomized for each patient, and each drug was administered for a period of three weeks, this period being the minimum during which clinical changes may be reliably expected and ascertained. There was no

¹ *Stelazine*, S. K. F., and *Mellaril*, Sandoz.

² *Serpasil*, Ciba. — We wish to thank the Smith Kline and French Corporation for their provision of a quantity of especially prepared *Stelazine*.

³ 2-Oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-benzo-[a]-quinolizine HCl ("*Nitoman*,"—Hoffman-La Roche).

Table 1. *Particulars of patient sample*

Male				Female			
Patient	Age	Since		Patient	Age	Since	
		First Onset	Present Admission			First Onset	Present Admission
Catatonic							
B. B.	28	5 yrs.	4 yrs.	G. R.	19	6 yrs.	16 mos.
E. D.	30	6 yrs.	5 yrs.	C. B.	21	1 yr.	1 yr.
R. L.	24	8 yrs.	8 yrs.	R. M.	40	2 yrs.	20 mos.
J. P.	30	4 yrs.	3 yrs.	M. Bt.	30	11 yrs.	5 yrs.
Paranoid							
I. N.	32	7 yrs.	6 yrs.	L. M.	58	20 yrs.	30 mos.
N. R.	34	2 yrs.	2 yrs.	L. B.	36	2 yrs.	11 mos.
S. W.	49	2 yrs.	1 yr.	M. K.	22	5 yrs.	16 mos.
B. C.	40	2 yrs.	1 yr.	M. Bk.	46	6 yrs.	1 yr.
Undifferentiated							
V. B.	20	4 yrs.	3 yrs.	N. G.	27	7 yrs.	32 mos.
G. M.	33	7 yrs.	5 yrs.	J. D.	24	6 yrs.	3 yrs.
D. S.	26	18 yrs.	6 yrs.	H. R.	27	5 yrs.	1 yr.
J. C.	30	1 yr.	1 yr.	S. R.	44	4 yrs.	8 mos.

drug free interval between successive treatments. All drugs were encapsulated in similar orange capsules, to spread any placebo effect equally among all four compounds. Each bottle, containing three weeks supply of drug for one patient, was labelled only with the patient's name, and a code number which identified the contents of the bottle (with a proper key) and its place in the sequence of treatment. The key was not divulged to the clinical staff, but an emergency procedure allowed immediate disclosure of any patient's medication. Usually the patient was never aware that the nature of his medication changed from time to time. The capsules each contained one-eighth of the arbitrary daily dosage which was, if possible, held constant, but which could be decreased by any fraction of eight. Two capsules were given in each of four daily doses, with the amounts of drug as follows:

Drug	per cap.	per diem
Thioridazine HCl	50 mg.	400 mg.
Trifluoperazine	2.5 mg.	20 mg.
Reserpine	1 mg.	8 mg.
RO 1-9569-12	25 mg.	200 mg.

The rule was followed, that should embarrassing side effects occur, the dosage should be halved or even discontinued until subsidence of the acute reaction. Frequently, parkinsonism was treated with the anti-convulsant drug *Cogentin* (bentropine methanesulfonate) with note made of that fact; these measures are relevant to the general usage of drugs for which we wished to generalize.

Our procedures may be conveniently divided into two aspects, the clinical and the experimental. The former were carried out by the research nurse and the psychiatrist on the wards; the latter by the experimental psychologist in the laboratory. All data subsequently came to the laboratory for analysis. In addition, regular laboratory checks were made for liver function and hemolytopoiesis (alkaline phosphatase, differential smear, Hgb, WBC; urine sugar, acetone, albumin, bile, urobilinogen, reaction, spec. gravity, and microscopic).

These measures were designed only to safeguard the health of the patient under high dose levels of relatively untried drugs. On the same basis, daily readings were taken of blood pressure, temperature, pulse, and respiration.

Clinical Phase. Throughout the course of the experiment all patients were examined in some depth by the psychiatrist attached to the research project, usually near the end of the treatment week. These interviews were recorded by a system of our own devising, which involved notes and rating checklists on each patient's integration, delusional and hallucinatory activity, affect, posture, and interpersonal responsivity. This physician was responsible also for all other matters concerning the welfare of the research patients.

A second clinical rating, slightly modified from the Malamud-Sands Scale, was made daily on each patient by the research nurse in charge of the ward, and this was independent of the psychiatric evaluation. The Malamud Scale was peculiarly suited to this application, since it appears to cover most of a patient's daily functions in a succinct, meaningful fashion, and is capable of quite simple recording and scaling. Moreover, it is especially designed for use by nursing personnel, who have the greatest degree of contact with patients themselves. All nursing information, including the rating scale and daily readings, was recorded on a weekly record sheet which also included notations of other treatments when given, and dates and dosages of the experimental drugs. Generally it was felt that the psychiatric scale involved "psychodynamic" criteria, and the nursing scale "behavioral" criteria, in forms involving a minimum of difficulty and later paper work.

Experimental Phase. This phase proceeded concurrently with the foregoing, each patient being tested every week in the laboratory for a number of psychophysical and psychomotor functions. The purpose of these measures was twofold: firstly, we wished to determine whether any of these functions were apparently related to the clinical syndromes being studied, and if so whether there were correlated changes in both during course of therapy. Secondly, we regarded this as an opportunity to study some possibly "hard" criteria for our clinical conditions, which by the nature of their measurement would permit higher-powered experi-

mental procedures. These considerations are very fully discussed by SIEGEL (1956) but may be summarized thus: Since data expressed in terms of *ratings* do not possess the quality of "additivity" (e.g. in that "4") need not indicate twice the "amount" of illness expressed by "2"), it is impossible to apply legitimately the usual forms of statistical analysis to rating data, and it is necessary instead to use weaker and less certain "nonparametric" methods. Psychophysical data, on the other hand, do permit the use of parametric or additive procedures which are scientifically more satisfactory. By such means we hoped to solidify some clinical entities with objective measurements. Although these hopes were disappointed, in other ways this orientation was indirectly quite valuable.

The psychological monitors were as follows:

a) *Simple auditory reaction time* (finger-lifting to auditory signal: presumed to measure perceptual-motor latency, e.g. (LEHMANN & CZANK, 1957).

b) *Maximum tapping speed* over ten seconds: a measure of voluntary motor tempo or rate of motor discharge (LEHMANN & CZANK, 1957).

c) *Time judgment* (reproduction of time intervals ranging from one to fifteen seconds), a phenomenon often showing impairment in psychic disorder (LOVETT DOUST, 1955).

d) *Critical frequency of flicker* (CFF): a widely investigated measure involving probable CNS latencies (LANDIS, 1953).

e) *Hand steadiness*: a test for visual-motor control, also involving involuntary extrapyramidal conditions.

f) *Porteus Maze Scale* performance: one of the few "psychological" tests to reflect changes with lobotomy and chemotherapy (PORTEUS, 1950, 1957).

g) *Porteus Maze Qualitative Score*: a possible test of "social control".

It is apparent, unfortunately, that all measures are subject to various degrees of "superficial" functional impairment in any sample of psychotic patients.

Results

a) *Clinical*. From our initial group of twenty-four patients, one man was lost to the project through an immediate, serious disturbance involving blood dyscrasia, extreme hyperthermia, and signs of upper motoneurone lesion, apparently due to the experimental compound RO 1-9569-12. Another man was discharged from hospital (unimproved) early in the project. Of the remainder, one female had to be withdrawn due to clinical deterioration under thioridazine, another from reserpine, and a third from RO 1-9569-12. These three resumed treatment under subsequent drugs in the experiment. One male also required temporary withdrawal from RO 1-9569-12, but later went back. Severe Parkinsonism necessitated *Cogentin* medication in four

cases of trifluoperazine treatment, three of reserpine, and six of RO 1-9569-12. There were no cases of Parkinsonism under thioridazine treatment. An analysis of the side-effects under the experimental drugs appears in Table 5.

The clinical rating scale data were examined in two ways. Tables 2 and 3 give breakdown of results on the two scales according to the nominal classifications of "improved", "no change", and "worse" on each drug, according to sex and diagnosis. Generally one notes that the

Table 2. Outcome of experimental drug therapy as reflected by psychiatric rating scale

Diagnosis	Sex	Thioridazine			Trifluoperazine			Reserpine			RO 1-9569-12		
		I	NC	W	I	NC	W	I	NC	W	I	NC	W
Catatonic	♂		2				3			3			4
	♀	1	2	1	1	2	1	1	2	1		1	3
Paranoid	♂	1	2	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1
	♀	1	3		1	1	2			4		1	3
Undifferentiated	♂		1	2		2	2	1		2		2	2
	♀	1	3		1	2	1	1	3			3	1
Total		4	13	4	4	9	10	4	6	12	1	9	14

Table 3. Outcome of experimental drug therapy as reflected by Malamud-Sands rating scale

Diagnosis	Sex	Thioridazine			Trifluoperazine			Reserpine			RO 1-9569-12		
		I	NC	W	I	NC	W	I	NC	W	I	NC	W
Catatonic	♂	1	2			2	1		3		1	2	1
	♀	1	2	1	1	3			3	1		2	2
Paranoid	♂		4		1	3			1	3	2	1	
	♀	1	3			3	1		4			3	1
Undifferentiated	♂	1	2		1	1	1		2	1		2	1
	♀	1	3		1	3		3	1		1	2	1
Total		5	16	1	4	15	3	3	14	5	4	12	6

phenothiazine drugs and reserpine enjoy somewhat similar incidence of effectiveness, but with thioridazine producing a markedly smaller incidence of deterioration to match its low production of side-effects. The RO 1-9569-12 compound does not compare too favorably with the others, although certain individuals did do better on that than on any of the other drugs.

The second method of analysis was to *rank*, for each patient, the order of clinical effectiveness for each drug. Naturally the differences among drugs were often minute and of little clinical import, but this

procedure allows slightly more powerful statistical comparisons (ordinal *vs.* nominal) for the detection of any trends in drug effect than is possible by chi-square analysis of differences among nominal categories of "better", "worse", and the like. The test actually used was the Friedman two-way analysis of variance, and as employed on both sets of rating data, did not show significance generally, nor for sub-groups by diagnosis and sex. This would indicate that the clinical changes observed under chemotherapy must have been idiosyncratic of individual patients, and without reference to diagnosis or sex. Table 4 shows the incidence with which each drug placed in first, second, third, and last place in clinical effectiveness, from the Malamud ratings. There is no non-parametric test which is entirely appropriate for this table, but it indicates that the phenothiazines are slightly more likely to be effective clinically than the rauwolfias. The

Table 4. Incidence of experimental drugs in orders of effectiveness (Malamud-Sands Scale)

Drug	Order of Effectiveness			
	1	2	3	4
Thioridazine . .	5	8	4	2
Trifluoperazine .	5	5	6	3
Reserpine. . . .	3	4	5	7
RO 1-95691-2 .	6	2	4	7

apparent disagreement between this table and Table 3, in its apparent six "bests" for the RO 1-9569-12 compound, is explained by the fact that even the best was clinically quite bad for those particular patients.

b) **Experimental.** There were two questions to be asked in this phase of the experiment: firstly, whether any of the psychophysical monitors showed changes due to drug treatment, or differences due to sex or diagnosis, or any interactions among these factors; and secondly, whether there were any significant relationships among the monitors and clinical criteria. The first question was approached through analysis of variance in a design which allowed comparison of drug effects and their interactions on a "within patients" basis, and the effects of diagnosis and sex on a "between patients" basis. The analysis design is shown in Table 4, and is the most powerful one possible for detecting any differential drug effects in respect of our monitoring criteria.

The F-tests carried out for all criteria failed to show any significant effects for drugs, diagnosis, or sex. Interpreted, this must mean that the drugs do not have predictable effects upon the studied criteria, and that the observed variations in the data tables are not the effect of diagnosis or sex. There are the possibilities, here untestable, that such lack of significance may be due to the unreliable measurements upon psychotic subjects, and that the large error variances are partially due to relevant factors left uncontrolled in this study. It is interesting to note, however, that sex and diagnosis have no relevance to the outcome of differential drug administration.

Table 5. *Nature and incidence of side-effects*

	Thloridazine	Trifluo- perazine	Reserpine	RO 1-9569-12
Major reactions				
Parkinsonism	0	4	8	6
Severe hypertension	4		1	1
Albuminurea	5	9	6	1
Leucopenia	1	4		2
Stupor		2	1	2
Anorexia		2	1	
Delirium				1
Severe akathisia			1	1
Grandmal seizure				1
Upper motoneuron lesion				1
Urobilin				1
Cardiovascular collapse			1	
Minor reactions				
Mild hypotension	14	10	17	14
Fatigue	1	1	3	4
Nausea and vomiting	4	2	6	6
Diarrhoea				1
Dry mouth	3		1	1
Blurring	3	2	3	3
Menstrual disturbance			1	1
Drowsiness or vertigo	7	4	4	1
Mild tremor, restlessness	2			
Excessive salivation	1			
High WBC			6	
Dermatitis		1		
Bradycardia	9	13	14	8
Thirst	2			

The possibility of relationships among the rating scale data and the monitor criteria was examined by nonparametric means, this being mandatory by the limitations of rating data. The method was one of our own devising: for each patient, a rank-order correlation coefficient (Spearman-r) was calculated between each pair of criteria through the four drug conditions. These coefficients, based upon only four pairs each, ranged from -1.00 through zero to $+1.00$, and were for the individual patient quite unreliable. But on the null hypothesis of no

Table 6. *Analysis of variance for effects of drugs, diagnosis, and sex upon psychophysical monitors*

Source of variance	Degrees of freedom	Sums of Squares
Between-patients .	$N - 1$	ssS (patients)
B = diagnosis . . .	$b - 1$	ssB (diagnosis)
C = sex	$c - 1$	ssC (sex)
B \times C (interaction)	$(b - 1)(c - 1)$	$ssBC - ssB - ssC$
error (b/pts) . . .	$N - bc$	$ssS - ssB - ssC - ssBC$
Within-patients .	$N(a - 1)$	$ssT - ssS - ssW$ (within)
A = drugs	$a - 1$	ssA (drug)
A \times B	$(a - 1)(b - 1)$	$ssAB - ssA - ssB$
A \times C	$(a - 1)(c - 1)$	$ssAC - ssA - ssC$
A \times B \times C	$(a - 1)(b - 1)(c - 1)$	$ssABC - ssA - ssB - ssC - ssAB - ssAC - ssBC$
error (w/pts) . . .	$(a - 1)(N - bc)$	$ssW - ssA - ssAB - ssAC - ssABC$
Total	$a(N - 1)$	ssT (total)

where N = number of patients, a = no. of drug treatment conditions, b = no. of diagnostic categories, c = no. of sex categories, ss = sum of squares for subscript category, ss = sum of squares for interaction before subtraction of main ss for interacting variables.

relationship, for the total group of patients, each set of correlations should be distributed binomially around zero and chance variations one way balanced out the other. Therefore, it was possible by means of the Signs Test (SIEGEL, p. 68) to determine whether any *average* (group) correlation was significant.

As tested, there were no significant relationships among any of the rating and monitor criteria. The average correlation between the two clinical rating scales was only $+0.265$ and not significant, though it is positive as should be expected. It would indicate that psychiatric and nursing criteria for patients' status, need have little in common. Generally, there is either an immense lack of concordance between all pairs of criteria, a situation which most investigators have not found, or else any relationships that do exist depend heavily upon other variables which were left uncontrolled in the present study. This double failure of our experimental approach would indicate that our observational criteria and clinical diagnostic categorization are not relevant to any differential effects of chemotherapy. This should be an informative piece of negative information.

Discussion

The power of our experimental approach turned out to be the Achilles heel of our clinical findings. On a purely clinical basis, statements are possible which compare one drug, thioridazine, favourably with the other drugs of the study, and the value of this finding should

not be underestimated. But the use of objective monitors and "objectified" clinical scales to fortify clinical impression has accomplished the reverse, and indicated that whatever the value of clinical judgment for the particular patient, it gives no basis for prediction as to outcome of chemotherapy for patients in general. Thus it becomes very difficult to attach any degree of probability to any given drug being the best for any given patient or group of patients. The ground rules for scientific method and reasoning rely upon the assumption that nature is consistent, but in our present state of knowledge it is apparent that nature is quite inconsistent in her matching of effective drug with psychotic patients.

The problem would now be to discover the key to the apparent inconsistency. The first requisite would be a sound theoretical matrix, widely discussed elsewhere but not here. The second would be to minimise experimental error and imprecision by adoption of more elegantly formulated problems, empirically relevant experimental variables, and better procedural and statistical controls.

a) Problem formulation. In the present study comparisons were restricted to "drug *vs.* drug" and not "drug *vs.* no drug" or "drug *vs.* placebo". This was deliberate, designed to sharpen the experiment in one direction at the expense of others, but it also restricts the findings to this context. Efforts to objectify the basis for comparison produced two clinical rating checklists but no really "hard" criteria. The lack of agreement between the two sets of clinical data would suggest that such "hard" guidelines are essential for research purposes.

b) Empirically relevant variables. Classification of our patients into the three major sub-diagnoses of schizophrenia did not turn out to be experimentally useful, and it is possible that diagnosis in the usual clinical sense has no direct relevance to the research problems of psychopharmacology. Neither did the monitoring measurements of the present study seem to have much bearing upon the differential outcomes of drug therapy, although it has not been disproven that they might bear upon "drug-no-drug" differences. Nonetheless it is apparent that the main source of embarrassment has been the employment of variables which bear little evident relationship to the problems at hand, and it is equally evident that new monitors must be developed either from theory or exploratory research. Neurochemistry, physiology, and applied experimental psychology should provide major shares to such methodology; in particular, the rationale and problems of fitting experimental techniques to psychopathology are discussed in a recent article by BINDRA (1957).

c) Controls. A high degree of experimental and statistical control must constitute the most immediately practical source of improvement. Certain problems will never permit a final solution: for example, patients

"selected" as subjects should not in fact be *selected*, but rather be as random (*i. e.* unselected) a group as possible from the population for which one would generalize. But the ideal in such respects can only be imperfectly approached in view of obvious practical and humanitarian necessities. Once established, the groups should be allowed maximum stabilization within their environment, in terms of time, location, and social structure. Such an ideal is essential for completely valid observation, and for determination of "baselines" for comparison, but this again may only be approximated.

The double-blind method of drug administration, though time-honoured, has serious flaws. It does not permit "intelligent" use of medications in terms of optimum dosage and ancillary measures — the usage for which one would generalize. An alternative would be the "double-doctor" method, with one administering and the other independently evaluating the drugs. This would have the disadvantage of involving twice the medical staff. Similar encapsulation of the various compounds, in coded bottles, with flexible dosage, and serial but continuous administration, seems highly successful but involves the question of security among ward staff who do know the drugs are changed from time to time.

A serious clinical and worse statistical problem is the "lost" patient, who being withdrawn may not only deprive the project of his own share of data, but also in sufficient numbers may violate the experimental design to the point of uselessness. In a multi-drug project involving "within patients" comparisons, each patient must receive *all* drugs in order to properly contribute any statistical information. Comparisons among different subgroups each receiving only one drug would confound drug effects with inter-patient differences and require a huge number of subjects. Latin-square designs, while powerful, are to be avoided since the loss of one subject would also involve loss of data from other subjects as well. In any design it is essential to lose the absolute minimum of subjects, and to deviate as little as possible from the pre-set experimental conditions. Clinical and humanitarian considerations often preclude, but occasionally unnecessarily, these experiment essentials.

Experimental design is frequently frustrated by the huge inter- and intra-patient variations encountered in the psychopathologies. These wide variances blanket significant changes which might otherwise be detected. They raise the question of what actually is being observed or measured, and even then whether in the face of such erratic behaviour these variables can be regarded as causally meaningful. Appropriate control cross-classifications and sufficiently large patient samples offer the best hope in such respect, at the cost of new problems raised in turn. Much longer sets of monitoring trials should increase measurement

reliability, but this ideal is limited by the nature and degree of many patients' illness. It is also necessary that the monitors chosen should be universally applicable across the entire continuum of neurotic, psychotic, and normal function, and not be defined solely through a syndrome they are particularly detailed to measure. Withal, it is gradually becoming evident that the problems in the way of rigorous scientific study of human psychopharmacology will be and are being overcome without compromise of medical, ethical, and experimental considerations.

Summary and Conclusions

This study was undertaken to assess the relative merits of four drugs in the treatment of schizophrenia, and to develop if possible an objective approach permitting experimental and statistical safeguards in the comparison of these merits. The four drugs were Thioridazine (Mellaril), Trifluoperazine (Stelazine), Reserpine (Serpasil), and an experimental synthetic rauwolfia-like compound. Thioridazine was found to be at least as effective as Trifluoperazine in the treatment of a group of twenty-four schizophrenics classified as to sub-diagnosis and sex, and was found to produce markedly fewer and less severe side-effects than the other drugs. The phenothiazines were somewhat superior to the rauwolfias in incidence of effectiveness and severity of side-effects. The experimental compound, investigated under the label RO 1-9569-12 (Hoffmann-La Roche) showed some few signs of promise, but in its present tested form must be considered too ineffectual and too dangerous for clinical use. The experimental and statistical results of the study indicated that the clinical and experimental procedures employed, and the differential diagnoses of Paranoid, Catatonic, and Chronic Unclassified Schizophrenia, bear no predictable relationship with the outcome of drug therapy. The rationale and problems involved in experimental clinical psychochemotherapy are discussed.

Acknowledgements. The assistance of the Sandoz and Hoffman-La Roche pharmaceutical houses in implementing this research is herewith acknowledged. The research itself was conducted at the Ontario Hospital, Toronto, with the cooperation of Dr. J. N. Hagan, M. D., Medical Superintendent.

References

- BINDRA, D.: Experimental psychology and the problem of behavior disorders. *Canad. J. Psychol.* **13**, 135-150 (1959).
- LANDIS, C.: An annotated bibliography of flicker fusion phenomena. Armed Forces-NRC: University of Michigan 1953.
- LEHMANN, H., and J. Z. CZANK: Differential screening of phrenotropic agents in man. *J. clin. exp. Psychopath.* **18**, 222-235 (1957).
- LOVETT DOUST, J. W.: Studies on the physiology of awareness. *Dis. nerv. Syst.* **16**, 2-4 (1955).

- MALAMUD, W., and S. L. SANDS: A revision of the Psychiatric Rating Scale. *Amer. J. Psychiat.* **104**, 231 (1947).
- PORTEUS, S. D.: The Porteus Maze test and intelligence. Palo Alto: Pacific Books 1950.
- PORTEUS, S. D.: Maze test reactions after chlorpromazine. *J. consult. Psychol.* **21**, 15-21 (1957).
- SIEGEL, S.: Nonparametric statistics in psychology and education. New York: McGraw-Hill 1956.

R. L. D. WRIGHT, M. A., Research Psychologist, Drug Research Unit
University of Toronto, Canada

W. P. KYNE, M. B., Psychiatrist, Ontario Hospital, 999 Queen Street West
Toronto, Canada

Department of Experimental Psychiatry, The Medical School, Birmingham 15

The Effects of Drugs on Conditioning and Habituation to Arousal Stimuli in Animals*

By

B. J. KEY and P. B. BRADLEY

With 3 Figures in the Text

(Received May 25, 1960)

In animal behaviour studies it has long been recognised that continuous repetition of a standard stimulus may result in a progressive decrease in the corresponding evoked behavioural response. This process of temporary habituation to repeated sensory stimulation has also been demonstrated for the electroencephalographic (EEG) arousal response by the successively greater shortening and final obliteration of the period of activation (SHARPLESS and JASPER 1956). In addition, KEY and BRADLEY (1958) observed that the thresholds for arousal produced by a particular stimulus, although remaining constant when determined two or three times over a four hour period, tended to increase when the stimulus was continuously repeated over a similar period of time.

From these observations it is obvious that in any comparative study of the changes produced by drugs in the behavioural and EEG arousal responses evoked by repeated sensory stimulation, we must take into consideration the normal processes which occur simultaneously. Previous studies (BRADLEY and KEY 1958, 1959), using the feline *encéphale isolé* of BREMER (1936) have shown differential effects for certain drugs on the thresholds for electrocortical activation and behavioural arousal from sleep produced by auditory stimulation. These results provide some indication of the action of the drugs in relation to the process of habituation but fail, in many cases, to distinguish how much of the effect is due to the drug and how much is due to habituation to the stimulus.

By positive conditioning, however, it has been demonstrated that it is possible to overcome the process of habituation (SHARPLESS and JASPER 1956). In the present study cats carrying permanently implanted cortical recording electrodes together with unoperated cats, were conditioned to arouse upon the presentation of a specific note. In this way an attempt has been made to determine the effects of some drugs upon an arousal response which is not influenced by the process of habituation.

* This work has been sponsored by the Office of Scientific Research of the Air Research and Development Command, United States Air Force, Contract No. AF 61 (514)—1184.

Methods

Five unoperated cats and six unrestrained chronic preparations, in which cortical recording electrodes had been previously implanted, were used in these experiments to study the effects of chlorpromazine, reserpine d-lysergic acid diethylamide and dl-amphetamine on conditioned and unconditioned arousal responses. The operative procedure for the chronic preparations will not be described here since an account of the technique has already been published (BRADLEY and ELKES 1953).

For recording purposes the animals were placed in a constant environment chamber which was fitted with a one way glass window and a loudspeaker in one of the side walls. The electrocorticogram was recorded on a portable Ediswan 4-channel electroencephalograph. All the preparations were conditioned to arouse upon the presentation of a specific note. The conditioned response, consisting of both EEG desynchronisation and behavioural arousal from sleep, was obtained by pairing an electric shock, of one half second duration, as the unconditioned stimulus, with a specific tone as the conditioning stimulus.

The method of conditioning each cat was standardised and all animals were treated according to the following procedure; the cat was fed and placed in the warm constant environment chamber and, as the latter was not perfectly soundproof, ambient noise was reduced to a minimum. The animals were then left for an hour to acclimatise to their surroundings. The recording apparatus was left running throughout the training and testing periods to establish the persistence and stability of the 'sleep pattern' in the EEG and conditioning trials were only carried out when the animals appeared to be in the 'sleeping' or drowsy state. The behavioural criteria for this state were regular respiration, sleeping position, closed eyes and the absence of any movement.

Auditory stimuli were produced by a 6 inch loudspeaker driven through a transformer by the output of an audio oscillator. The conditioned stimulus consisted of 1 msec. square wave pulses at a frequency of 600 c/sec. and presentation of the noise was followed 4—12 seconds later by an electric shock delivered to the feet of the animal from a metal grid placed on the floor of the box. The shock was produced from an inductorium housed in a soundproof container and the intensity was so regulated that the shock aroused the animal but caused a minimal amount of movement. Throughout the duration of the trials the interval between the auditory stimuli was randomised to eliminate any time factor which might become involved in the conditioning process. The intensity of the auditory stimulus was also varied so that the animal became conditioned to a range of intensities of the same frequency rather than any one set stimulus level. The absolute intensity of the signal was measured across the loudspeaker and the decibel level of the tones used

calculated to a reference level of 1 millivolt into a 3 ohm impedance. Conditioning was usually accomplished within 30 to 35 trials but the animals were exposed to the procedure a further 20 to 25 times.

In order to compare arousal responses produced by different intensities of auditory stimulation it is necessary to establish a relatively persistent level of sleep activity in the EEG. This is probably the major problem confronted in studies of this kind and some workers have resorted to various methods of sleep deprivation prior to the conditioning or testing trials as a method of obtaining this level (ROWLAND 1957). In the present study this was thought to be an added complexity in an already long experimental method and therefore the only modifications which were made were those which provided an environment favourable for the initiation of sleep; i.e. reduction of extraneous stimulation, warm environment, and a slow conditioning procedure, so that the cat linked the shock with the noise and not the box or the experimenter. With all these precautions sleep activity was usually observed in the EEG after the animal had been in the box for only 20 to 25 minutes.

Determination of the arousal thresholds. Thresholds were determined when the cat appeared to be asleep and when the appropriate degree of sleep activity was present in the EEG (HESS et al., 1953). In all cases the effects of drugs on the thresholds for conditioned and unconditioned arousal responses were studied in the same preparation. Neutral tones were chosen from frequencies which had never been presented to the cat before and, since the oscillator produced 1 msec. square wave pulses, the lower frequencies represented non-tonal sounds of marked qualitative difference from the purer tones of the higher frequencies.

Thresholds for behavioural arousal and EEG activation produced by auditory stimulation were determined by gradually increasing the intensity of the stimulus in approximately 3 decibel steps. As the thresholds could only be measured while the cat was asleep the intervals between successive trials varied from about 20 seconds to 10 minutes. The signs of behavioural arousal varied in each preparation but the criteria chosen were: the opening of the eyes and movement of the ears immediately the stimulus was applied, followed in most cases by turning of the head. The threshold for EEG arousal was taken as the intensity of the stimulus which produced abrupt widespread desynchronisation of the electrocorticogram, irrespective of whether or not the activation lasted for the whole length of the stimulus. Exactly the same sequence was followed each time the thresholds were checked.

Results

1. The arousal threshold and the effect of conditioning. Sounds which differed in frequency or in quality were found to have different thresholds

for arousal in any one cat. Moreover, the thresholds for a specific sound was not the same in every animal and in any one animal it tended to fluctuate from day to day. The threshold for this particular stimulus however, remained fairly stable when determined over periods of two to three hours, although continued presentation throughout this time brought about differential behavioural and EEG responses. The period of activation in the EEG evoked by the auditory stimulus gradually diminished until by the 5th to 6th trial a greater intensity of stimulation was necessary to produce EEG arousal. Similarly, the behavioural response became less marked and was indicated at the 4th to 5th trial by slight ear movements and only a partial and transient opening of the eyes. By the 8th to 11th trials neither EEG nor behavioural arousal could be evoked, even with a stimulus of an intensity 30 to 40 decibels above the original arousal threshold. Habituation to the stimulus therefore developed very rapidly in these preparations where minimal intensities of auditory stimulation were employed and it was seen that the threshold for auditory arousal was only constant from the first to the fourth presentation.

Following conditioning it was found that the arousal thresholds for the conditioned stimulus remained stable from day to day and this stimulus could be repeatedly presented at short intervals for something like 30 to 40 trials, at threshold intensities, before extinction took place. It was noted that during the conditioning trials the thresholds for EEG and behavioural arousal produced by the conditioned stimulus, progressively decreased in every animal. Where originally the arousal threshold for this note had varied from 10 to 30 decibels above a zero reference level, (1 millivolt into a 3 ohm impedance) it was now only 1 to 11 decibels above zero.

2. The effect of drugs on arousal thresholds. a) *Chlorpromazine*. This drug was used in a total of 30 experiments. Twenty of these were carried out on 5 unoperated cats in which the effect of the drug could be ascertained on the behavioural response. The remaining experiments were carried out using the cats with implanted cortical electrodes.

After an initial dose of 5 mg/kg of chlorpromazine (i. p.) all the thresholds for arousal responses produced by auditory stimulation showed a slight rise above control levels (Fig. 1). The arousal responses were marked and usually outlasted the period of stimulation by at least 10 seconds. Painful stimuli, such as pinching the tail or digits, also evoked a marked response and behaviourally the animals appeared little changed. In two experiments mild handling caused a show of aggression, with biting and clawing, but otherwise the animals remained friendly.

When the dose was increased to 10 mg/kg. a further rise in all the thresholds occurred. At the same time the period of activation in the

EEG was much shorter and did not outlast the period of stimulation. This change was reflected in the behavioural response, which now consisted only of slight ear movements, followed rather slowly, by a partial and transient opening of the eyes. The response was more marked, however, if a pain stimulus was applied, when the period of activation in the EEG outlasted the stimulus by 10 to 20 seconds. When a total dose

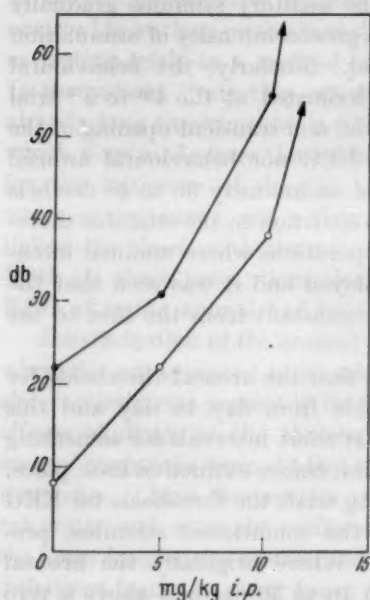


Fig. 1. Graphs showing the effect of increasing amounts of chlorpromazine on the threshold for arousal produced by conditioned (O) and unconditioned (●) auditory stimuli

of 15 to 20 mg/kg was reached the conditioned as well as the unconditioned arousal response was blocked completely, even when the intensity of stimulation was raised by 60 decibels above the original control thresholds. At this point visual and tactile stimuli, which normally evoked an arousal response, failed to do so. The changes induced by chlorpromazine in the behaviour of the animal and in the EEG were similar to those reported by BRADLEY and HANCE (1957). The animals became completely indifferent to their surroundings and to being handled. Pain evoked little response unless the stimulus was prolonged, when there was often a feeble attempt at withdrawal of the affected part.

Recovery from the effects of chlorpromazine was complete in 48 to 72 hours. After 4 to 5 days, when

the animals appeared normal, the threshold for conditioned arousal was again tested and in most cases rapid extinction of the response took place. In two experiments the conditioned response was already extinct upon recovery from the drug.

b) Reserpine. Since recovery from the effects of reserpine were very slow, only four experiments were carried out with this drug. The cats remained drowsy and lethargic for up to a week following the experiment and completely normal behaviour was not observed for 8 to 10 days.

Reserpine was injected intraperitoneally in a single dose of 200 μ g/kg and the thresholds checked every half hour over a period of 4 to 5 hours. This dose was chosen since previous studies with this drug (HANCE 1956) had shown that doses of 100 to 250 μ g/kg produce consistent changes in the behaviour of cats. The effects of reserpine were very slow to appear

and no significant changes in the behaviour of the animal were observed for at least 1 to 1½ hours. After this time the animals appeared rather drowsy and became placid where previously they had been friendly. The thresholds for unconditioned and conditioned arousal produced by auditory stimulation also showed a slight rise, but after 2 to 3 hours a dissociation in the threshold/time response curves for the two responses took place (Fig. 2). The threshold for unconditioned auditory-induced arousal progressively rose until, 3½ hours after the injection, arousal produced by this stimulus was blocked completely, irrespective of the intensity used. On the other hand, the threshold for the conditioned arousal response rose a further step or remained constant but in no case was this response blocked by reserpine. Moreover, the animal still responded to novel stimuli, which suggests that the blocking of the unconditioned response might have been due to habituation.

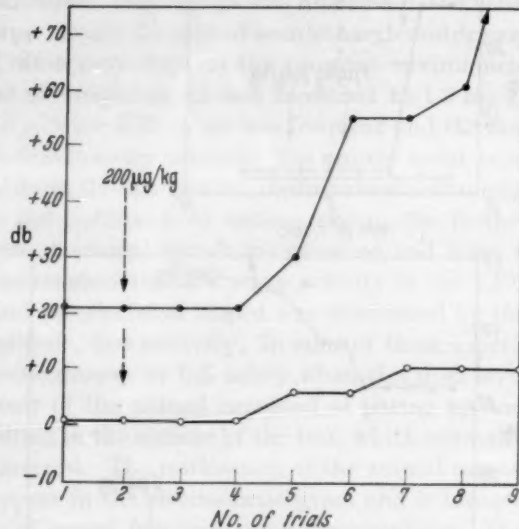


Fig. 2. Graphs showing the effect of a single injection of reserpine on the thresholds for arousal produced by conditioned (O) and unconditioned (●) auditory stimuli

c) *d*-Lysergic acid diethylamide. The excitant effects of lysergic acid diethylamide (LSD 25) on the electrical activity of the brain and on the behaviour of the conscious animal have been fully described previously (BRADLEY and ELKES 1957).

In the present study LSD 25 was injected intraperitoneally in doses ranging from 5 to 20 µg/kg in a total of 28 experiments. Before any drug was given each animal was habituated to a particular stimulus by continued presentation over a short period of time. Once habituation was complete the thresholds for conditioned arousal and for another auditory stimulus of marked qualitative difference were determined and a dose of 5 µg/kg of the drug was injected. Following this dose conditioned arousal thresholds remained unaffected but the threshold for arousal produced by the neutral stimulus fell sharply (Fig. 3a) and the stimulus to which the animal had become habituated now evoked a marked

response both in terms of the behaviour and the electrical activity of the cortex (Fig. 3b). Moreover the intensity of the stimulus needed to produce this latter effect was markedly lower than the original control level. This result was not obtained if an injection of normal saline of equivalent volume was given instead of the LSD 25, although in a number of experiments there was a decrease in the amount of slow wave

activity in the electrocorticogram when the tone was presented.

The effect of $5 \mu\text{g/kg}$ of LSD 25 on the behaviour of the animal was not as marked as might have been expected from the decrease in the arousal thresholds. The animals appeared more responsive to all modalities of afferent stimulation but did not become restless or excited. Following a total dose of $10 \mu\text{g/kg}$ there was no further change in the arousal thresholds but the animals remained alert for long periods and showed increased interest in their surroundings. This was evident from the EEG record where the incidence of movement

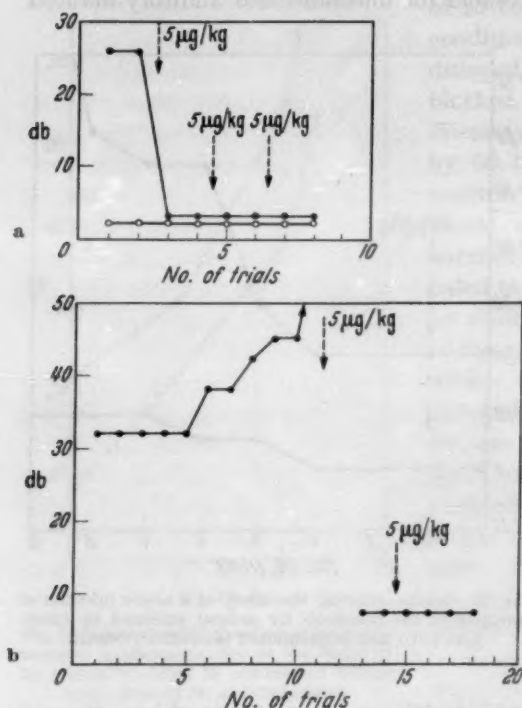


Fig. 3. a The effect of lysergic acid diethylamide on the thresholds for arousal produced by conditioned (O) and unconditioned (●) auditory stimuli; b the effect of lysergic acid diethylamide on an arousal response produced by an auditory stimulus following habituation

artefact was considerably increased. This effect was even more marked when the dose was increased to $15 \mu\text{g/kg}$, but sleep activity in the EEG and the corresponding behavioural state could still be observed, if only for short periods, when all extraneous noise was reduced to a minimum. The symptoms of restlessness seemed to be dependant to a large extent on the external environment and any slight noise or movement was sufficient to arouse the animal. When the effects of the drug appeared to have reached a maximum, an auditory stimulus was re-

peatedly presented over a period of $1\frac{1}{2}$ hours but habituation to the stimulus was not observed.

d) *Amphetamine*. The racemic form of this drug was used in these experiments. It was injected by the intraperitoneal route in doses from 0.5 to 2.0 mg/kg in a total of four experiments using the cats with implanted cortical recording electrodes. A dose of 0.5 mg/kg produced a fall in the thresholds for arousal evoked by neutral auditory stimuli but not the conditioned stimulus. This change was reflected in the behaviour of the animal. Where previously the cat had been lethargic and drowsy it now became alert and often moved about the constant environment chamber. When the dose of amphetamine was increased to 1.0 mg/kg the periods of sleep activity in the EEG were less frequent and the amplitude of the slow waves considerably reduced. The animal spent most of the time walking up and down the box and even reduction of extraneous sensory stimulation was not sufficient to induce sleep. No further decrease in the unconditioned arousal thresholds occurred and when a total dose of 2.0 mg/kg was reached the slow wave activity in the EEG disappeared completely and the electrical record was dominated by the 'alert' pattern of low amplitude, fast activity. In none of these experiments did the animal become drowsy or fall asleep when this dose level was reached. The behaviour of the animal consisted of pacing up and down or searching and sniffing in the corners of the box, which normally did not produce so much interest. The restlessness of the animal caused considerable artefact to appear in the electrocorticogram and it became difficult to obtain lengths of record free from such abnormalities. The thresholds for conditioned arousal responses, where they could be determined, were unaffected by the administration of amphetamine.

Discussion

Most studies, in which the effects of drugs were considered in relation to changes in environmental conditions, have been made with reference to the response produced by a standard afferent stimulus. In the present study in order to determine the influence of the drug on auditory-induced arousal responses as accurately as possible, the following criteria were observed:

1. The stimulation of only sensory modality at a time.
2. The use of threshold intensities of stimulation at all times.
3. The elimination of fluctuations in the response due to factors other than the drug (e. g. habituation) by positive conditioning.

All the results described above were obtained under these conditions.

Chlorpromazine, in doses of 15 to 20 mg/kg intraperitoneally, completely blocked the conditioned arousal responses, irrespective of the

intensity of the conditioned stimulus employed. The blocking of the conditioned arousal response occurred at a time when the animal failed to respond to visual, tactile or other auditory stimuli. This fact may be of importance if one considers the effect of such stimulation in a normal animal. For example, different afferent stimuli have different thresholds at which the animals arouse or, if awake, pay attention. The arousal, or attentive value, of a stimulus would appear to depend upon the significance which is attached to it by the animal and the process of habituation has been defined as a simple learning not to respond to stimuli which tend to be without significance in the life of the organism.

From the results of our experiments it appears that the action of chlorpromazine is to simulate the effects of habituation for a wide range of sensory stimuli since the conditioned and unconditioned auditory-induced arousal responses are blocked simultaneously. The animal is not only unresponsive to the stimuli when asleep but in the waking state shows complete indifference and fails to attend to stimuli which normally would produce marked interest. These results do not preclude the possibility that a response might have been obtained with very high levels of stimulation. Since these would probably cause pain it would not be possible to relate the response to the original sensory modality.

The lack of response to afferent stimuli observed in our experiments is in agreement with the findings of other workers that chlorpromazine blocks conditioned responses in other animals (ADER and CLINK 1957, COOK et al. 1955). This observation is explained by the suggestion (BRADLEY and HANCE 1957, BRADLEY and KEY 1958) that the action of chlorpromazine is not primarily on the arousal system but related more closely to the influence of afferent collaterals entering the reticular formation. The main effect of chlorpromazine appears therefore to be an action on mechanisms concerned with the filtering and integration of sensory information. The possibility that cortical or thalamic influences are involved in such a mechanism cannot be overlooked but from the evidence which is available it would seem that the effects of chlorpromazine are exerted at a brain stem level (BRADLEY and HANCE 1957). Additional support for such a concept is found in the results of SMITH et al. (1957) that chlorpromazine still produced an effect on conditioned responses after extensive ablation of the cortex. Similarly, it has shown that the responses of reticular neurons to afferent stimulation are considerably reduced after administration of chlorpromazine in the decerebrate cat (BRADLEY and MAGNI see BRADLEY 1957).

Reserpine in doses of 200 μ g/kg caused only a slight rise in the threshold for conditioned arousal but the unconditioned arousal response was blocked approximately 3½ hours after the initial injection. If the frequency of the neutral stimulus was then changed, an arousal response

to the new unconditioned stimulus was obtained. The site of this drug cannot be defined at this stage but it is noteworthy that it did not block conditioned arousal responses, whereas numerous workers have reported that this drug blocks conditioned avoidance behaviour (WEISSKRANTZ and WILSON 1955, COOK and WEIDLEY 1957). The difference between these results might be explained by the type of conditioned response employed. Any behavioural response involving locomotion is dependant upon a number of complex neurophysiological mechanisms and alterations in the response can be produced in many different ways. The use of conditioned arousal responses eliminates a task involving muscular co-ordination and, although reserpine would appear to slightly affect sensory input, the blocking of conditioned avoidance cannot be regarded as solely due to this fact.

From the results of our experiments it seems unlikely that the action of reserpine is related to the inflow of impulses into the brain stem via collaterals from the sensory pathways. The concept of an action at a cortical level, proposed by SCHNEIDER *et al.* (1955), whereby reserpine brings about increased cortical inhibition on diencephalic structures would not be out of keeping with current observations. In fact, it may offer a possible explanation for the increase in the threshold of the conditioned arousal response which we have observed, since the cortex is known to exert influence upon sensory conduction within the brain stem (FRENCH *et al.* 1955, ADEY *et al.* 1957).

The effect of LSD 25 on afferent-induced arousal responses was in many ways opposite to that of chlorpromazine. LSD 25 produced no effect on conditioned arousal responses but the thresholds for unconditioned auditory-induced arousal responses always showed a marked fall when this drug was given. The preparations became noticeably more responsive to external stimuli, even with doses as low as $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ but the animal could usually be induced to sleep providing ambient sensory stimulation was reduced to a minimum. More significant is the fact that after $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ the animal responded to an auditory stimulus to which it had previously become habituated. The return of this response cannot be attributed to dehabituation brought about by the injection or to handling during this procedure since an injection of normal saline failed to produce a comparable result. The increase in responsiveness to afferent stimuli observed in these experiments confirms the results of previous studies with this drug. BRADLEY and ELKES (1957) showed that LSD 25 caused alerting of electrical activity and behaviour in the conscious cat, but that its effects appeared to be dependant upon the environmental conditions. They put forward the hypothesis that LSD 25 might produce its effects by an action related to the afferent collaterals entering the reticular formation at the brain stem level rather than to a direct action

on the arousal mechanism. Subsequent studies (BRADLEY and KEY 1958) and the results of the present investigation support the hypothesis, although the precise localisation of the site of action of LSD 25 remains an open question. The fact that we have observed that the effects of LSD 25 are similar to those produced by conditioning may be of some importance in this respect. By adding significance to a stimulus, such as by positive conditioning, the threshold for arousal produced by the conditioned stimulus was progressively lowered to a level which is probably near the threshold of hearing for the cat. After small doses of LSD 25 ($5 \mu\text{g/kg}$) all thresholds were lowered to a similar level. Thus LSD 25 appeared to increase the significance of most sensory stimuli to a level similar to that obtained by positive conditioning and it may well be that this drug interferes selectively with a mechanism concerned in the filtering and integration of sensory information in a way which would appear to be entirely opposite to that of chlorpromazine. It is not possible at this stage to explain further how the effects are brought about but experiments are in progress which may provide further information.

The results obtained with dl-amphetamine emphasise the difference between the excitant effects of this drug and those of LSD 25. Amphetamine in doses of 0.5 to 1.0 produced a fall in the threshold for unconditioned arousal responses without affecting that for the conditioned response but following a total dose of 2.0 mg/kg the animal became completely alert, both in terms of behaviour and the electrical activity of the brain, and no amount of reduction of extraneous stimulation would induce the animal to sleep. The similarity between the threshold/dose response curves obtained with auditory stimulation and direct stimulation of the reticular formation using amphetamine (BRADLEY and KEY 1958) have been explained by a direct action on the brain stem reticular activating system. Stimulation of this system might well be reflected in an increased responsiveness to sensory stimulation but the restlessness and excitement produced by amphetamine does not seem to be dependant upon the presence of such stimuli, as in the case of LSD 25, and therefore implies a more direct action. The lack of effect of both LSD 25 and amphetamine on the thresholds for conditioned arousal responses is perhaps explained by the very low intensities of stimulation needed to produce arousal. If the threshold for the conditioned response was near to that of hearing for the cat, little further change would be expected to occur.

Summary

The effects of a number of drugs on conditioned and unconditioned arousal responses (behavioural and electroencephalographic) produced by auditory stimuli in cats are reported. Positive conditioning was

achieved by pairing certain auditory stimuli with a painful stimulus (electric shock).

Chlorpromazine increased thresholds for both conditioned and unconditioned stimuli and eventually blocked arousal responses completely. Reserpine, which had a delayed effect, caused only a slight rise in the conditioned response but blocked the unconditioned response although this latter effect may have been in part due to habituation.

Amphetamine caused a fall in the threshold for unconditioned arousal responses but did not change that for conditioned responses. However, these thresholds could no longer be assessed when doses which produced full alerting were used.

LSD 25 also caused a fall in the threshold for arousal to unconditioned stimulus and no change in the conditioned response, but it restored the response to a stimulus which had previously been habituated.

The results are discussed in relation to the hypothesis for the sites of action of these drugs in the brain which has been expounded previously.

References

- ADER, R., and D. W. CLINK: Effects of chlorpromazine on the acquisition and extinction of an avoidance response in the rat. *J. Pharmacol.* **121**, 144—148 (1957).
- ADEY, W. R., J. P. SEGUNDO and R. B. LIVINGSTON: Corticofugal influences on intrinsic brain stem conduction in the cat and monkey. *J. Neurophysiol.* **20**, 1—17 (1957).
- BRADLEY, P. B.: Microelectrode approach to the neuropharmacology of the reticular formation. Psychotropic drugs, p. 207—216, S. Garattini and V. Ghetti (eds). Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1957.
- BRADLEY, P. B., and J. ELKES: A technique for recording the electrical activity of the brain in the conscious animal. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 451—456 (1953).
- BRADLEY, P. B., and J. ELKES: The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. *Brain* **80**, 77—117 (1957).
- BRADLEY, P. B., and A. J. HANCE: The effect of chlorpromazine and methopromazine on the electrical activity of the brain in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 191—215 (1957).
- BRADLEY, P. B., and B. J. KEY: The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 97—110 (1958).
- BRADLEY, P. B., and B. J. KEY: A comparative study of the effects of drugs on the arousal systems of the brain. *Brit. J. Pharmacol.* **14**, 340—349 (1959).
- BREMER, F.: Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **122**, 460—464 (1936).
- COOK, L., and E. F. WEIDLEY: Behavioural effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **66**, 740—752 (1957).
- COOK, L., E. F. WEIDLEY, R. W. MORRIS and P. A. MATTIS: Neuropharmacological and behavioural effects of chlorpromazine (Thorazine hydrochloride). *J. Pharmacol.* **113**, 11 (1955).

- FRENCH, J. D., R. HERNANDEZ-PEON and R. B. LIVINGSTON: Projections from cortex to cephalic brain stem (reticular formation) in monkey. *J. Neurophysiol.* **18**, 74—95 (1955).
- HANCE, A. J.: Studies on the effects of drugs on the electrical activity of the brain and on behaviour. Ph. D. Thesis, University of Birmingham 1956.
- HESS, R., W. P. KOELLA and K. AKERT: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 75—90 (1953).
- KEY, B. J., and P. B. BRADLEY: Effects of drugs on conditioning and habituation to arousal stimuli in animals. *Nature (Lond.)* **182**, 1517—1519 (1958).
- ROWLAND, V.: Differential electroencephalographic response to conditioned auditory stimulus in arousal from sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 585—594 (1957).
- SCHNEIDER, J. A., A. J. PLUMMER, A. E. EARL and R. GAUNT: Neuropharmacological aspects of reserpine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **61**, 17—26 (1955).
- SHARPLESS, S., and H. JASPER: Habituation of the arousal reaction. *Brain* **79**, 655—679 (1956).
- SMITH, R. P., A. I. WAGMAN, W. WAGMAN, C. C. PFEIFFER and A. J. RIOPELLE: Effects of some tranquillising and depressant drugs on conditioned avoidance behaviour in monkeys. *J. Pharmacol.* **119**, 317—323 (1957).
- WEISSKRANTZ, L., and W. A. WILSON: The effects of reserpine on emotional behaviour of normal and brain-operated monkeys. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **61**, 36—55 (1955).

Dr. P. B. BRADLEY, D. Sc.

The Medical School, Hospitals Centre, Birmingham (Great Britain)

Department of Psychology, Ohio State University
and Division of Neurosurgery, College of Medicine, University of Florida

The Effects of Chlorpromazine on Water Maze Learning Retention, and Stereotyped Behavior in the Rat*

By

JAMES C. MITCHELL and FREDERICK A. KING

(Received July 29, 1960)

OBIAS and STONE (1953) demonstrated that rats swimming in a single unit water T-maze exhibit stereotyped behavior when subjected to a 30 second submersion in water prior to swimming the maze. This behavior consisted of responses which differed from the correct response in a consistent manner even after many trials: for example, when the correct response was a left turn, the rats were observed to develop a persisting right-left response. This response did not vary even when the goal ramp was shifted from the left to the right arm of the maze. Following such a shift in the goal, animals exhibiting the stereotyped response frequently swam against the goal on the right, and then turned to the left arm of the maze.

Studies concerning the effect of chlorpromazine on conditioned avoidance behavior have shown a decrement in avoidance responses without a decrement in escape responses after administration of the drug (SMITH, WAGMAN and RIOPELLE 1957; COOK and WEIDLEY 1957). These results suggest that the specific decrement in avoidance responses found in chlorpromazine treated animals is not a result of drug induced motor incoordination, and may be interpreted as resulting from a decline in motivation.

Since the stereotyped behavior which results from pretrial submersion may be due to the presence of high motivational states, one would expect that chlorpromazine might, as a result of reduction in motivational strength, decrease the amount of stereotyped behavior. The present experiment was performed to test this hypothesis.

Method

Subjects. The subjects were 128 male Sprague-Dawley rats, ranging in age from 130 to 140 days at the beginning of the experiment. Their

* This study was supported by a research grant (M-1639) from the National Institute of Mental Health, United States Public Health Service. The experiments were carried out in the laboratories of the Research Division, Columbus Psychiatric Institute and Hospital, Ohio State University College of Medicine, and the Laboratories of Comparative and Physiological Psychology, Ohio State University.

mean weight was 350 grams. No group showed a significant change in weight during the experiment.

Apparatus. A single unit water T-maze identical to that described by OBIAS and STONE (1953) was used. The goal ramp was in the left arm of the maze throughout the experiment. The water temperature was maintained within one degree of 20 degrees centigrade.

Procedure. Phase I. Initial learning. The first phase of the experiment consisted of learning trials, in which all subjects received 50 trials in the maze. The subjects were divided randomly into three groups: (1) an untreated control group ($N=78$), (2) a chlorpromazine group ($N=25$), which received 2.5 mg./kg. subcutaneous injections of chlorpromazine hydrochloride (Thorazine), and (3) a drug control group ($N=25$), which received 5 mg./kg. subcutaneous injections of pentobarbital sodium. Injections for the chlorpromazine group and drug control group were given 50 minutes and 15 minutes, respectively, before swimming trials began in order to permit the subjects to swim during the period of the greatest drug effect. This dose of pentobarbital sodium was selected in order to produce and control for the slight degree of ataxia resulting from chlorpromazine¹. Each subject was given five trials per day for ten days. The rat was placed in the starting cage and completely submerged for thirty seconds. At the end of this period of pretrial submersion, the starting gate was raised, and the subject was allowed to swim until the escape response was made. In all cases, the correct response was a single left turn. For scoring purposes, subjects were classified according to the following criteria: (1) direct learners: subjects which made errors on no more than four out of the last 25 learning trials, (2) stereotyped learners: subjects which did not deviate from the stereotyped pattern (right-left on more than four out of the last 25 learning trials), and (3) failures: subjects which failed to meet either of the above criteria.

Phase II. Retention under drugs. This phase of the experiment was conducted to study the effects of chlorpromazine and pentobarbital sodium on retention of the task which had been learned under untreated conditions in phase I. All subjects in the untreated control group from phase I which had met either the direct or stereotyped criterion ($N=45$) were divided randomly into three equal groups of 15, (1) an untreated group (2) a chlorpromazine group and (3) a drug control group. Drug doses were identical to those in phase I. There were approximately an equal number of stereotyped and direct animals in each group. All subjects

¹ A preliminary experiment was conducted to determine a dosage of pentobarbital sodium which would produce the same degree of ataxia as the dosage of chlorpromazine used. It was this dosage of pentobarbital sodium (5 mg./kg.) which was employed. It should also be noted that the dosage of chlorpromazine used was minimal compared with that employed in studies by others cited herein.

classified as failures and those from the chlorpromazine and drug control groups from phase I were discarded. The procedure for carrying out retention trials was identical to that used for training in phase I. Forty-eight hours after the termination of phase I, each subject received five trials per day for ten days. Scoring, as in phase I, consisted of classifying all subjects as direct learners, stereotyped learners, or failures.

Phase III. Retention during recovery from drug effects. This phase of the experiment was conducted to determine the effects of drug withdrawal on performance. At the end of phase II, drug injections were discontinued for both the chlorpromazine and drug control groups, and the three groups received five more days of retention trials, using a procedure identical to that used in phases I and II. Each subject was then scored on the basis of the criteria used in phase I and phase II.

Results

Subjects of both the chlorpromazine and drug control groups showed a just noticeable ataxia. The chlorpromazine treated animals showed considerable disorganization, swimming about at great speeds, frequently stopping, and attempting to crawl up the sides of the maze. They often swam against the goal ramp, turned quickly about, and swam in the opposite direction.

Table 1. *Number and percentages of subjects which became direct learners, stereotyped learners and failures in phase I*

	Stereotyped	Direct	Failures	Total
Untreated control (N = 78) .	20 (25.6%)	25 (32.1%)	33 (42.3%)	78 (100%)
Chlorpromazine (N = 25) . .	3 (12%)	0 (0%)	22 (88%)	25 (100%)
Drug control (N = 25) . . .	7 (28%)	3 (12%)	15 (60%)	25 (100%)

Table 2. *Number of subjects which met either the stereotyped, direct, or failure criterion in phase II*

	Untreated control			Chlorpromazine			Drug control		
	Stereo. (N = 6)	Direct (N = 9)	Total (N = 15)	Stereo. (N = 7)	Direct (N = 8)	Total (N = 15)	Stereo. (N = 7)	Direct (N = 8)	Total (N = 15)
Met criterion	5	8	13	0	1	1	4	6	10
Failures . .	1	1	2	7	7	14	3	2	5

Table 1 shows that 20 out of 78 subjects in the untreated control group of phase I developed the stereotyped response. Furthermore, 9 out of 13 stereotyped subjects which continued as untreated controls and drug controls maintained the stereotyped response during phases II

Table 3. Number of subjects which met either the stereotyped, direct, or failure criterion in phase III

	Untreated control			Chlorpromazine			Drug control		
	Stereo. (N=6)	Direct (N=9)	Total (N=15)	Stereo. (N=7)	Direct (N=8)	Total (N=15)	Stereo. (N=7)	Direct (N=8)	Total (N=15)
Met criterion	5	8	13	4	4	8	4	6	10
Failures . .	1	1	2	3	4	7	3	2	5

Table 4. Chi-Square values comparing the three treatment conditions with the frequency of S-s which met either the stereotyped or direct criterion, over all three phases

	Phase I		Phase II		Phase III	
	Chi-Square	P	Chi-Square	P	Chi-Square	P
Untreated control vs. chlorpromazine .	15.89	< 0.001	19.28	< 0.001	3.97	< 0.05
Drug control vs. chlorpromazine .	5.09	< 0.05	11.63	< 0.001	0.55	n. s.
Untreated control vs. drug control . .	2.38	n. s.	1.68	n. s.	1.68	n. s.

and III, as shown in Tables 2 and 3. The drug control group of phase I did not differ significantly from the untreated control group in the development of the stereotyped response.

The chlorpromazine group in phase I shows disorganization to such a degree that 22 out of 25 subjects failed to meet the criterion for either direct or stereotyped learners. This disorganization is again demonstrated in phase II. Subjects which in phase I were untreated and had met either the stereotyped or direct criterion failed in phase II to meet either criterion when treated with chlorpromazine (see Table 2). Thus, the effect of chlorpromazine is to disorganize severely the learned responses, whether stereotyped or direct. Because of this unexpected disorganization produced by chlorpromazine, direct and stereotyped learners from each of the three groups were combined for purposes of Chi-Square analysis. This analysis, shown in Table 4, compares the number of subjects in each of the three groups which met or failed to meet either the direct or stereotyped criterion in phases I, II and III. At no time is there a significant difference between the drug control group and the untreated control groups. The chlorpromazine groups are significantly inferior to both control groups in phases I and II. In phase III, the chlorpromazine group showed an improvement in performance, while the injected control group showed no change in performance (Tables 2 and 3).

Discussion

The demonstration of the development of stereotyped responses which persist over a large number of trials in the untreated animals confirms the results of OBLAS and STONE (1953). Furthermore, the injection of pentobarbital sodium does not appear to have an effect on the learning and retention of either the stereotyped or direct response. Thus, no significant difference is shown between the two control groups and no improvement in performance occurred when the pentobarbital sodium was withdrawn in phase III. On the other hand, the results demonstrate that small doses of chlorpromazine lead to large decrements in performance in both learning and retention. There appeared to be no specific effect of chlorpromazine peculiar to the stereotyped response.

The hypothesis that chlorpromazine would reduce stereotyped behavior is not supported by the data. The rapid swimming and active behavior in the maze tend to discount any explanation in terms of a reduction in motivation. The lack of any effect of pentobarbital sodium on the drug control groups makes it unlikely that motor incoordination is responsible for the decrement in performance. A number of other experiments which are difficult to interpret in terms of ataxia or a decrease in motivational strength have also shown decrements in performance as a result of the administration of chlorpromazine. BLOUGH (1957) reports a decrease in accuracy of visual discrimination of pigeons as a result of the administration of chlorpromazine. HOLLIDAY and DILLE (1958) have shown that chlorpromazine had a disrupting effect on human performance in a perceptual motor task under stress. Possibly the relevant action of chlorpromazine is on sensory input and effective integration of sensory data rather than on motor incoordination or motivational strength.

Summary

Prior studies have shown that pretrial submersion of rats swimming in a water T-maze results in stereotyped behavior. The present study was designed to test the hypothesis that administration of chlorpromazine would eliminate this stereotyped behavior through a reduction in motivational strength.

However, chlorpromazine was found to produce severe behavioral disorganization and a decrement in the learning and retention of both stereotyped and non-stereotyped responses. Untreated controls and animals receiving pentobarbital sodium as a control for ataxia which may be produced by chlorpromazine did not show any decrement in performance. It is concluded that the relevant effect of chlorpromazine is not associated with ataxia, nor with a reduction in motivation.

References

- BLOUGH, D. S.: Some effects of drugs on visual discrimination in the pigeon. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **66**, 733—739 (1957).
- COOK, L., and E. WEIDLEY: Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **66**, 740—752 (1957).
- HOLLIDAY, A. R., and J. M. DILLE: The effects of meprobamate, chlorpromazine, pentobarbital, and a placebo on a behavioral task performed under stress conditions. *J. comp. physiol. Psychol.* **51**, 811—815 (1958).
- OBLAS, M. D., and C. P. STONE: Effects of pretrial immersion on maze performance of rats: I. A one-choice maze. *J. comp. physiol. Psychol.* **46**, 479—483 (1953).
- SMITH, A. I., W. WAGMAN, C. C. WAGMAN and A. J. RIOPELLE: Effects of some tranquilizing and depressant drugs on conditioned avoidance behavior in monkeys. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **119**, 317—323 (1957).

FREDERICK A. KING, Division of Neurosurgery, College of Medicine
University of Florida, Gainesville, Florida (U.S.A.)

Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie der Eidgenössischen
Technischen Hochschule Zürich (Direktor: Prof. Dr. med. E. GRANDJEAN)

Die Wirkung von Trichloräthylen auf die Anbahnung und experimentelle Löschung einer bedingten Fluchtreaktion*

Von

K. BÄTTIG, Z. KLEINROK, H. SCHUMACHER und E. GRANDJEAN

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Juli 1960)

Einleitung

Trichloräthylen (Tri) ist ein bekanntes Narkoticum und hat außerdem in den letzten Jahren in der Industrie große Verbreitung als Lösungs- und Reinigungsmittel erfahren. Seine narkotische und toxikologische Wirksamkeit wurde deshalb Gegenstand zahlreicher Untersuchungen; dagegen wurden seine psychophysiologischen Wirkungen bisher wenig analysiert.

FORMANEK und HORVATH (1957) untersuchten die Wirkung von Tri auf eine futtermotivierte bedingte Reaktion der Ratte. Die psychische Leistung des Testes bestand darin, verschiedene aufeinanderfolgende optische und akustische Signale zu unterscheiden, da nur die Reaktion auf gewisse dieser Signale mit Futter belohnt wurde. An 72 bis 121 Tagen exponierten die Autoren ihre 6 Ratten täglich während je 7 Std zu 75 ppm¹ Tri und testeten die psychomotorische Reaktion nach jeder Einzelexposition. In der Endphase der langen Tri-Exposition waren die Reaktionszeiten der Ratten kürzer, sie beantworteten häufiger unkorrekterweise nicht belohnte Signale und waren motorisch aktiver als in einer der Exposition vorangehenden Kontrollphase des Experimentes. Die Autoren erklärten diese Ergebnisse im Sinne Pavlovscher Anschauungen als eine Schwächung des Hemmvermögens der Ratte. Dies habe zu einem Übergewicht der Erregbarkeit der Ratten und auf diese Weise zu gesteigerter motorischer Aktivität, vermehrtem Beantworten belohnter Signale geführt.

FRANTIK (1957) exponierte 2 Ratten während 8 Std täglich zu Tri, und zwar an den ersten 15 Tagen zu 75 ppm, an den folgenden 18 Tagen zu 2440 ppm und am letzten Tag zu 5580 ppm. Bei 75 ppm reagierte eine der beiden Ratten vermehrt auf unbelohnte Reize, bei 2440 ppm kam

* Die Arbeit konnte dank einer Unterstützung aus dem Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung durchgeführt werden.

¹ ppm = Volumteile des Lösungsmittels pro 1 Million Volumteile Luft.

es zunächst zu einer allgemeinen Hemmung aller Reaktionen und nachfolgend zu einer Enthemmung, die sich ebenfalls durch vermehrtes Beantworten unbelohnter Reize äußerte. Bei 5580 ppm beobachtete der Autor schließlich ein analoges Ergebnis wie bei der Exposition zu 2440 ppm jedoch mit einem protrahierten Verlauf.

FORMANEK (1957) sah bei der Exposition von 5 Ratten zu 296 bis 5580 ppm Tri eine gröbere Störung der bedingten Reaktion auf starke Sinnesreize als auf schwache Sinnesreize. Er benützt zur Erklärung des Phänomens die Theorie PAVLOVS von der „supramarginalen Hemmung“, wonach starke bedingende Reize an sich schon eine Hemmung der bedingten Reaktionen bewirke.

Obschon somit alle drei Autoren im wesentlichen zu gleichem Ergebnis kamen, ist die Beweiskraft der Experimente durch den Umstand beeinträchtigt, daß in keinem Fall Parallelversuche an nicht exponierten Ratten ausgeführt wurden. Ferner wäre für die Akzeptierbarkeit der verallgemeinernden Pavlov'schen Erklärungen wichtig, daß bei Tri-exponierten Ratten auch andere psychische Leistungen im gleichen Sinne verändert würden. Die Verwendung von nicht futtermotivierten Leistungen oder von Leistungen, die die schwierige Differenzierung verschiedenartiger aufeinanderfolgender Signale nicht erfordern, müßte z.B. analoge, ebenfalls ohne Schwierigkeit als Hemmverluste erklärbare Resultate ergeben. Wir sahen uns daher veranlaßt, der Tri-Wirkung auf die psychische Leistungsfähigkeit von Ratten in diesem Sinne weiter nachzugehen durch die Untersuchung des Verlaufs der Anbahnung und der experimentellen Löschung einer bedingten Fluchtreaktion bei Tri-exponierten und nicht Tri-exponierten Ratten. Bei der verwendeten Fluchtreaktion fliehen die Ratten auf ein Signal hin, von dem sie erlernt haben, daß es Schmerz voraussignalisiert.

Methode

Versuchsapparatur. Um die Wirkung von Tri während der Exposition selbst und gleichzeitig an mehreren Tieren untersuchen zu können, benützen wir eine Modifikation der von BÄTTIG und GRANDJEAN (1957) früher beschriebenen Apparatur. Ein großer Kasten von 1000 Liter Volumen dient als Gaskammer und bietet 6 einzelnen Testkäfigen zur Messung der bedingten Fluchtreaktion Platz. Nähere Einzelheiten der Konstruktion sind aus Abb. 1 ersichtlich.

Exposition. Der als Gaskammer gebaute Kasten besitzt eine Ventilationsanlage zur Umwälzung der Kammerluft und ständigen Zuführung von 10 Liter Frischluft pro Minute. Ein elektrisches Dosiergerät spritzt intermittierend das Tri tropfenweise auf eine auf 110° C geheizte Nickelplatte, die in die Frischluftzufuhr eingebaut ist. Die gewünschte Konzentration von Tri ergibt sich aus der Menge des in die Frischluftzufuhr eingespritzten Tri. Eine experimentell ermittelte größere Initialdosis von Tri wird direkt in die Kammerluft eingespritzt, um von Beginn des

Experimentes weg eine genügend hohe Gaskonzentration zu erhalten. Durch wiederholte gaschromatographische Analysen von Probeentnahmen aus der Kammerluft kontrollieren wir die in der Kammer vorhandene Gaskonzentration während jedem Einzelversuch.

Wir bringen die Tiere jeweils in die Kammer, nachdem alle Vorbereitungen und Kontrollen an den Anlagen der Gasdosierung abgeschlossen sind. Nach Verschließen des Kastens erstellen wir sofort die gewünschte Gaskonzentration. Nach 2 Std dauernder Exposition beginnen wir mit den Experimenten. Die Tiere entnehmen wir aus den Kästen und der Tri-haltigen Atmosphäre sobald die Experimente

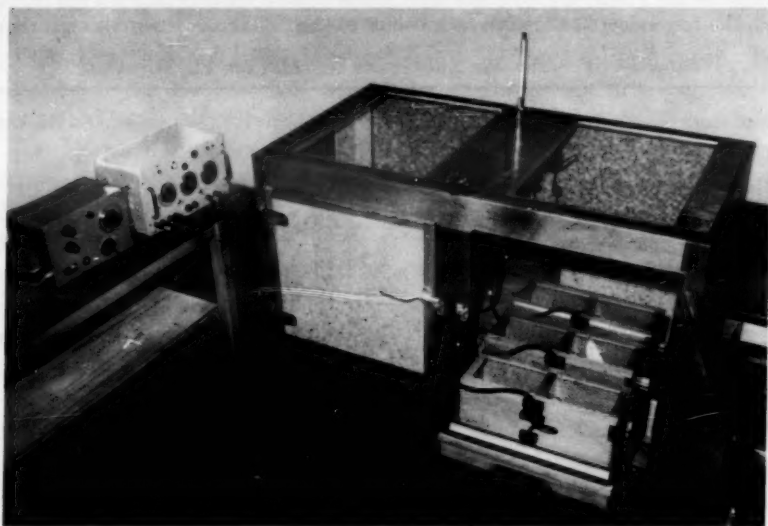


Abb. 1. Der Versuchskasten. Die rechte geöffnete Hälfte des Versuchskastens, der als Gaskammer gebaut ist, läßt drei einzelne Konditionierungskäfige auf einem Rolltablar erkennen. Auf dem Tisch links stehen die elektronischen Geräte für die Lichtsignale, die schmerzhaften Stromschläge und deren Verzögerung

beendet sind. Eine einzelne Exposition dauert somit etwa 3—4 Std. In Kontrollversuchen wird an diesem Vorgehen einzig das Einspritzen von Tri in die Frischluftzufuhr der Kammer weggelassen.

Anbahnung und Löschung der bedingten Fluchtreaktion. Wir bahnen die bedingte Fluchtreaktion nach einer Modifikation der von BÄTTIG (1957) beschriebenen Methode an. Die Einzelheiten dieses modifizierten Vorgehens gehen aus Tabelle 1 hervor.

Das von BÄTTIG (1957) beschriebene Gerät zur Erzeugung der elektrischen Stromschläge verwenden wir auch in dieser Untersuchung, wobei wir den Tieren die Stromschläge durchwegs mit einer Frequenz von 2,5 Hz und einer Spannung von 220 V verabfolgten. Das bedingende Signal und die nachfolgenden Stromschläge bleiben immer so lange eingeschaltet, bis ein Tier in die andere Hälfte des Testkäfigs geflohen ist. Die Zeit vom Einschalten des bedingenden Signals bis zur Flucht des Tieres messen wir mit der Stoppuhr. Jede Flucht, die vor dem Einsetzen der Stromschläge erfolgt, notieren wir als eine bedingte Fluchtreaktion. Bedingte Fluchtreaktion, die in den ersten 5 Einzelversuchen der Sitzungen des vierten

und der folgenden Versuchstage auftreten, bewerten wir nicht. Das Anbahnungstraining beenden wir nach 2 Wochen zu je 5 Versuchstagen.

Bei der Löschung der bedingten Fluchtreaktion geben wir vom ersten Tage weg gleich viel Einzelversuche mit den gleichen Pausenintervallen, wie am 4. Tag des Anbahnungstrainings. In den ersten 5 Einzelversuchen einer solchen Sitzung schalten wir nur die Stromschläge *ohne* das vorausgehende Lichtsignal ein, und zwar solange, bis das Tier in die andere Käfighälfte geflohen ist. Diese Versuche dienen dazu, die Tiere, die in den vorangegangenen 2 Stunden des Einzelaufenthaltes in der Gaskammer eingeschlafen sind, zu wecken. Die Zeit vom Einschalten der Stromschläge bis zur Flucht in die andere Käfighälfte messen wir ebenfalls mit der Stoppuhr. Die folgenden 20 Einzelversuche einer solchen Sitzung dienen als eigentliche

Tabelle 1. Vorgehen zur Anbahnung der bedingten Fluchtreaktion

Tagesfolge.	1.	2.	3.	4. und folgende Tage
Zahl der Einzelversuche	5	10	20	25
Intervall zwischen Einzelversuchen in min	30	10	5	$\frac{1}{3}$
Intervall zwischen bedingendem Signal und Stromschlägen in $\frac{1}{100}$ min	2,5	2,5	2,5	2,5 in den ersten 5; 5 in den folgenden 20 Einzelversuchen

Tabelle 2. Versuchsplan

	1. Experiment						2. Experiment					
	Anbahnung		Lö- schung	Anbahnung		Lö- schung	Anbahnung		Lö- schung	Anbahnung		Lö- schung
	Wochen											
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Gruppe I. .	K	K	K	0	0	0	T	T	T	0	0	0
Gruppe II. .	K	K	T	0	0	0	K	K	K	0	0	0
Gruppe III.	0	0	0	T	T	K	0	0	0	T	T	T
Gruppe IV. .	0	0	0	T	T	T	0	0	0	K	K	K

T = Versuch unter Tri-Exposition; K = Kontrollversuch; 0 = keine Versuche.

Löschversuche mit Einschaltung des schmerzbedeutenden Lichtsignals *ohne* die nachfolgende Einschaltung der schmerzhaften Stromschläge. $\frac{5}{100}$ min nach Einschaltung des Lichtsignals schalten wir dieses wieder aus, gleichgültig ob eine Flucht erfolgte oder nicht. Dieses „Löschtraining“ dauert 1 Woche.

Tiere und Versuchsplan. Aus einem größeren Kollektiv von männlichen, 3 Monate alten, 67–100 g schweren Ratten wählen wir 24 Tiere nach dem Prinzip der Zufälligkeit aus und bilden 4 Versuchsgruppen zu je 6 Ratten. Während der Anbahnungs- und Löschversuche erhalten diese Tiere ihr Futter täglich nur während 3 Std jeweils nach einer Versuchssitzung. Außerhalb der Experimente erhalten sie Futter ad libitum. Die Trinkwasseraufnahme ist nie eingeschränkt. Das Körpergewicht wird laufend gemessen.

Die 4 Gruppen setzen wir für die Untersuchung gemäß dem in Tabelle 2 dargestellten Versuchsplan ein.

Aus dem Versuchsplan ist ersichtlich, daß je 2 der 4 Gruppen gleichzeitig eingesetzt werden. Von zwei solchen Gruppen testen wir abwechselungsweise je eine am Vormittag und eine am Nachmittag. Alle Tiere werden zweimal getestet mit einer Zwischenpause von 3 Wochen. Die Gruppen III und IV sind demnach in beiden Experimenten im Zeitpunkt der Testung um 3 Wochen älter als die Gruppen I und II.

Ergebnisse

Tri-Konzentration in der Kammerluft

Das Ergebnis der 91 durchgeführten chromatographischen Bestimmungen der Kammerluft während den Expositionen haben wir in Abb. 2 graphisch dargestellt.

Die Darstellung zeigt, daß die initiale Tri-Konzentration von etwa 800 ppm im Verlauf der einzelnen Sitzungen asymptotisch gegen etwa 400 ppm sank. Die durchschnittliche Größe der Exposition schätzen wir auf Grund dieser Meßwerte auf etwa 600 ppm.

Verhalten, Gewicht und allgemeiner Zustand der Tiere

Im ersten Experiment starben aus den Gruppen I und II kurz nach dem Beginn der Versuche 3 Tiere. Diese ersetzten wir aus dem gleichen Ausgangskollektiv, aus dem auch die übrigen Ratten stammten. Im zweiten Experiment erkrankten in der Gruppe I 2 Ratten und in der Gruppe III eine Ratte an Labyrinthitis. Diese Erkrankungen traten nach etwa 1 Woche Exposition zu Tri auf. Alle 3 Tiere erholten sich unter Penicillinbehandlung und konnten im Versuch behalten werden.

Die Beobachtung des Verhaltens der Tiere während der Exposition erbrachte keine auffälligen Befunde. Besonders konnte bei den exponierten Tieren nie eine größere motorische Aktivität gesehen werden.

Die fortlaufende Messung des Körpergewichts der Versuchstiere ergab die folgenden 2 Resultate:

1. Die tägliche Exposition zu etwa 600 ppm während je 3—4 Std hatte keinen Einfluß auf das Körpergewicht der Ratten.

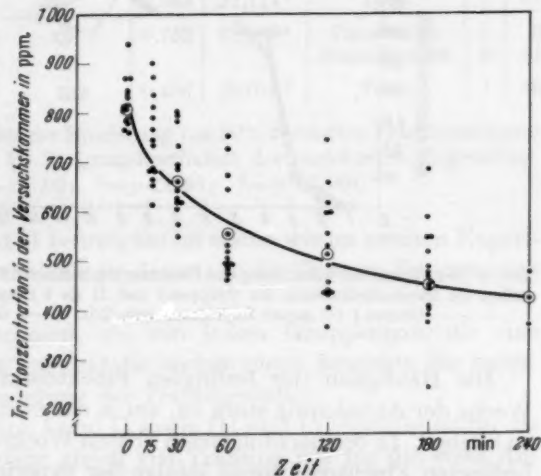


Abb. 2. Die Trichloräthylenkonzentration im Versuchskasten.
● Einzelwerte; ⊙ Durchschnittswerte

2. In den Perioden der „ad libitum-Fütterung“ vor und zwischen den beiden Experimenten nahm das Körpergewicht bei allen Tieren gleichmäßig zu. In den Perioden der auf 3 Std pro Tag eingeschränkten Futtermittelaufnahme während der Experimente blieb das Körpergewicht bei den Kontroll- wie bei den exponierten Tieren gleichermaßen stationär.

Anbahnung und Löschung der bedingten Fluchtreaktion

Zur Illustration stellten wir in Abb. 3 den durchschnittlichen Verlauf der Anbahnung und nachfolgenden Löschung der bedingten Fluchtreaktion bei den Gruppen I und II im ersten Experiment graphisch dar.

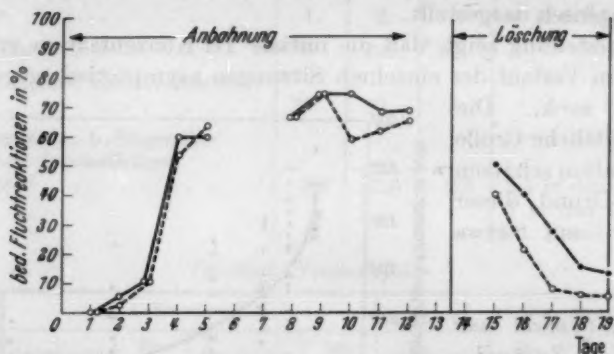


Abb. 3. Der Verlauf von Anbahnung und Löschung der bedingten Fluchtreaktion. Die beiden Kurven stellen die Durchschnittswerte der Gruppen I und II (je 8 Ratten) des ersten Experimentes dar.
 --- Gruppe I (O ganzes Experiment kein Tri); — Gruppe II (O Kontrolle, ● Tri)

Die Häufigkeit der bedingten Fluchtreaktion nahm in der ersten Woche der Anbahnung stark zu, um in der zweiten Woche nahezu gleich zu bleiben. In der nachfolgenden dritten Woche nahm die Häufigkeit der bedingten Fluchtreaktionen infolge der experimentellen Löschung (Absetzen der Stromschläge nach dem Lichtsignal) wieder stark ab.

Wir verwerteten alle Experimente, indem wir den Verlauf der Anbahnung in der ersten Trainingswoche sowie den Verlauf der Löschung einer Probitanalyse unterwarfen. Die Ergebnisse der Probitanalysen aller Anbahnungsversuche stellten wir in Tabelle 3 zusammen.

Als Kriterium der Anbahnung errechneten wir die durchschnittlich zur Erreichung von 50% bedingten Fluchtreaktionen benötigte Trainingsdauer und setzten den erhaltenen Wert in der ersten Kolonne der Tabelle unter der Bezeichnung „ TD_{50} “ (in Analogie zu LD_{50}) ein. Für jeden Mittelwert errechneten wir ebenfalls den $P=0,05$ Vertrauensbereich. Die Betrachtung dieser Werte läßt die folgenden Befunde erkennen:

Tabelle 3. *Probitanalyse des durchschnittlichen Verlaufs der Anbahnung der bedingten Fluchtreaktion*

		TD ₅₀ (Anzahl Versuchstage) mit $p = 0,05$ Vertrauensbereich	b	χ^2 der Probitgeraden	Zerlegung der χ^2	FG	χ^2
		1 2 3 4 5 6 7					
Experiment 1	Gruppe I Kontrolle	□	0,754	13,431 ²	Parallelität Heterogenität	1 6	0,843 40,251 ³
	Gruppe II Kontrolle	□	0,648	26,820 ³	Total	7	41,094 ³
	Gruppe III Tri	▣	0,484	15,509 ²	Parallelität Heterogenität	1 6	0,332 21,994 ²
	Gruppe IV Tri	▣	0,417	6,485	Total	7	22,326 ²
Experiment 2	Gruppe I Tri	▣	0,542	32,413 ³	Parallelität Heterogenität	1 6	1,201 53,524 ³
	Gruppe II Kontrolle	□	0,643	21,111 ³	Total	7	54,725 ³
	Gruppe III Tri	▣	0,752	21,699 ³	Parallelität Heterogenität	1 6	5,188 ¹ 41,774 ³
	Gruppe IV Kontrolle	▣	0,456	20,075 ³	Total	7	46,693 ³

TD₅₀ = Trainingsdauer bis zur Erreichung von 50% bedingten Fluchtreaktionen in Anzahl Versuchstagen. b = Steigungskoeffizient der errechneten Regressionsgeraden. Signifikanz: ¹ = $p < 0,05$; ² = $p < 0,01$; ³ = $p < 0,001$.

1. Die Gruppen I und II benötigten im ersten wie im zweiten Experiment weniger Training, unabhängig davon, ob die Tiere zu Tri exponiert waren oder nicht.

2. Im zweiten Experiment, wo von jedem Gruppenpaar die eine Gruppe zu Tri exponiert war und die andere nicht, bewirkte der untersuchte Stoff keine Veränderung der Trainingsdauer.

3. Beide Gruppenpaare, I und II sowie III und IV, benötigten für die zweite Anbahnung ungefähr gleich viel Training wie für die erste Anbahnung.





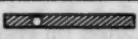



Aus diesen Punkten läßt sich schließen, daß die Geschwindigkeit der Anbahnung von Gruppe zu Gruppe verhältnismäßig konstant ist, daß Tri die Anbahnung nicht beeinflußt, und daß die Ratten bis zum zweiten Experiment die im ersten Experiment erlernte bedingte Fluchtreaktion infolge der Löschung und der 3wöchigen Versuchspause vergessen haben.

In die folgenden Kolonnen der Tabelle 3 setzten wir die Regressionskoeffizienten b und die χ^2 der errechneten Probitgeraden. Die letzten Kolonnen enthalten eine Zerlegung der χ^2 für je ein Versuchspaar. Die überall statistisch gesicherte Heterogenität bringt zum Ausdruck, daß die täglichen Zuwachstaten an bedingten Fluchtreaktionen bei den einzelnen Gruppen nicht normal verteilt waren. Eine gesicherte Differenz

zwischen dem Anstieg von 2 Probitgeraden fanden wir nur aus den Versuchsdaten der Gruppen III und IV im zweiten Experiment. Der Befund kam dadurch zustande, daß der Anstieg der Leistung der Tri-exponierten Gruppe III später einsetzte, jedoch steiler erfolgte. Das Ziel von 50% bedingten Fluchtreaktionen wurde deshalb von beiden Gruppen gleichzeitig erreicht.

In analoger Weise stellten wir in Tabelle 4 die Auswertungsergebnisse aller Löschemperimente zusammen.

Tabelle 4. *Probitanalyse des durchschnittlichen Verlaufs der experimentellen Löschung der bedingten Fluchtreaktion*

		TD ₀₂ (Anzahl Versuchstage) mit $p = 0,05$ Vertrauensbereich	b	χ^2 der Probitgeraden	Zerlegung der χ^2	FG	χ^2
		2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12					
Experiment 1	Gruppe I Kontrolle		-0,431	5,658	Parallelität Heterogenität	1 6	1,971 7,672
	Gruppe II Tri		-0,321	2,014	Total	7	9,643
	Gruppe III Kontrolle		-0,481	3,829	Parallelität Heterogenität	1 6	1,287 5,971
	Gruppe IV Tri		-0,376	2,142	Total	7	7,258
Experiment 2	Gruppe I Tri		-0,202	8,448 ¹	Parallelität Heterogenität	1 6	6,223 ¹ 15,490 ¹
	Gruppe II Kontrolle		-0,360	7,042	Total	7	21,713 ²
	Gruppe III Tri		-0,116	1,197	Parallelität Heterogenität	1 6	4,570 ¹ 3,562
	Gruppe IV Kontrolle		-0,265	2,365	Total	7	8,132

TD₀₂ = Trainingsdauer der Löschung bis auf 2% bedingte Fluchtreaktionen in Anzahl Versuchstagen. b = Steigungskoeffizient der errechneten Regressionsgeraden. Signifikanz: ¹ = $p < 0,05$; ² = $p < 0,01$.

Diese Auswertung zeigt:

1. Die TD₀₂ (Trainingsdauer bis zum Löschen der bedingten Fluchtreaktion auf einen Restbetrag von 2% bedingten Fluchtreaktionen) war bei allen 4 Versuchspaaren länger für den unter Tri-Exposition ausgeführten Versuch als für den parallelen Kontrollversuch. Diese Differenz zwischen den Mittelwerten war in allen Fällen signifikant, angenommen bei den Gruppen I und II im zweiten Experiment.

2. Im zweiten Experiment benötigten wir eine längere Trainingsdauer zur Löschung der bedingten Fluchtreaktion als im ersten Experiment.

Aus diesen beiden Punkten läßt sich schließen, daß Tri die Löschung verlangsamte, und daß aus der zweiten Anbahnung eine löschresistentere Fluchtreaktion entstand als aus der ersten Anbahnung.

Die Berechnung der in der Tabelle 4 nachfolgenden Regressionskoeffizienten b ergab, daß die Löschkurven der Tri-exponierten Gruppen durchwegs weniger steil abfielen als jene der parallel getesteten Kontrollgruppen. Der flachere Verlauf der Löschkurve ist nur im zweiten Experiment statistisch signifikant. Die χ^2 der einzelnen Probitgeraden und der Heterogenitätsfaktor für je ein Versuchspaar (= Summe der χ^2 der beiden einzelnen Probitgeraden eines Versuchspaares) zeigen, daß die bedingte Fluchtreaktion von Versuchstag zu Versuchstag in normal verteilten Raten seltener auftrat.

Zusammengefaßt ergaben also die durchgeführten Anbahnungs- und Löschkurven, daß Tri die Anbahnung nicht beeinflusste, wohl aber die Löschung verlangsamte. Ferner verlief die zweite Anbahnung gleich schnell wie die erste, die zweite Löschung dagegen langsamer als die erste.

Geschwindigkeit der Fluchtreaktion auf die elektrischen Stromschläge

Unser Versuchsverfahren mit dem kurzen Intervall zwischen Signal und Stromschlag (3s) eignete sich nicht zur Erfassung von Änderungen der bedingten Reaktionszeiten (Flucht vor den Stromschlägen). Eine Analyse dieser bedingten Reaktionszeiten zeigte erwartungsgemäß keine Änderungen bei den Tri-Tieren.

Dagegen ergab die Ermittlung der Fluchtzeiten nach den Stromschlägen interessantere Befunde. In den ersten 5 Einzelversuchen jeder einzelnen Sitzung ermittelten wir die individuellen Reaktionszeiten vom Einsetzen der elektrischen Stromschläge bis zur Flucht der Ratte in den anderen Käfigabteil. Diese Fluchtzeiten schwankten in einem sehr weiten Bereich, weil am Anfang der Experimente — nach einem zweistündigen Einzelaufenthalt in der Gaskammer — jeweils alle Ratten schliefen, um erst nach und nach unter den Stromschlägen aufzuwachen. Da diese Schläge infolge ihrer Art (hohe Spannung und Intensität, jedoch geringe Frequenz und sehr kurze Einzeldauer) wohl unangenehm aber keineswegs traumatisierend waren, erwachten die Tiere nur langsam aus ihrem Schlaf und flohen erst nach wiederholtem Sich-Strecken, Gähnen und vereinzeltem Zusammenzucken auf die Schläge. Die ermittelten Reaktionszeiten spiegeln daher weitgehend den Schlaf- bzw. Wachzustand der Ratten wieder.

Wir haben alle diese Reaktionszeiten in logarithmisch angeordnete Klassen nach ihrer Länge aufgeteilt. Abb. 4 zeigt eine Übersicht dieser Häufigkeitsverteilungen.

Als Darstellungsart wählten wir Summenhäufigkeitskurven, die wir für jedes Gruppenpaar und für jede Versuchswoche separat ermittelten. Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß alle diese Kurven sehr ähnlich verlaufen. Die meisten Reaktionszeiten waren kürzer als 10 s, wenige

Reaktionszeiten waren bis zu 1000 s oder etwa 17 min lang. Die kolonnenweise Betrachtung der Darstellung zeigt, daß die kurzen Reaktionszeiten in der zweiten Woche der Anbahnung durchwegs häufiger waren als in der ersten. Während der Löschung sind dagegen die langen Reaktionszeiten häufiger. Ferner waren lange Reaktionszeiten bei den Gruppen III und IV häufiger als bei den Gruppen I und II. Zwischen der Länge der Reaktionszeiten im ersten und im zweiten Experiment besteht kein wesentlicher Unterschied.

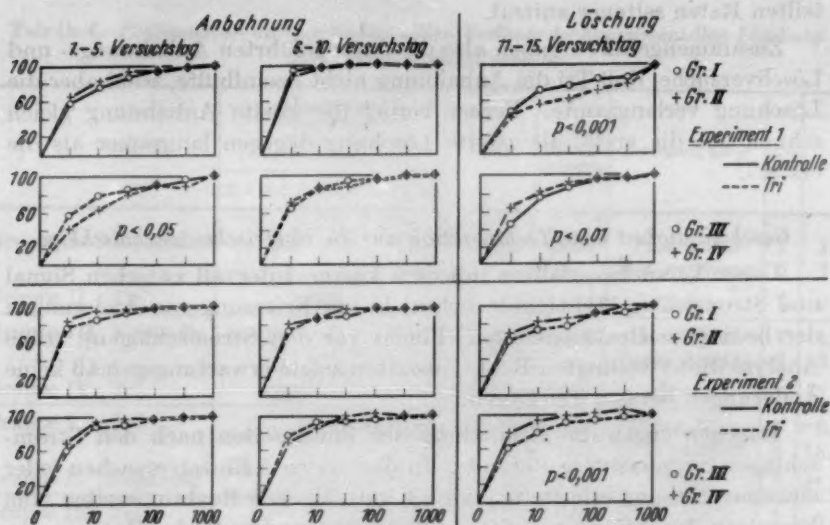


Abb. 4. Summenhäufigkeitakturen der unbedingten Reaktionszeiten. Abszissen: Klassenbreite in s; Ordinat: Häufigkeit in Prozent

Vergleichen wir die Tri-Versuche mit den Kontrollversuchen, so stellen wir eine vorwiegende Tendenz zu längeren Reaktionszeiten bei den Tri-exponierten Gruppen fest, die jedoch nur in 2 Löschversuchen statistisch signifikant war (χ^2 -Test). Eine Ausnahme bildete der erste Löschversuch der Gruppen III und IV, wo die Tri-Tiere kürzere Reaktionszeiten aufwiesen.

Besprechung der Ergebnisse

VALLAUD, RAYMOND und SALMON (1956) berichten, daß eine 30-minütige Exposition zu 3000 ppm Tri die ersten sichtbaren Veränderungen im Verhalten der Ratte hervorruft, daß 4800 ppm nach der gleichen Dauer Anaesthetose bewirken, und daß 20000 ppm während ebenfalls 30 min noch unter der Letaldose liegen. Somit durften wir erwarten, daß unsere Dosierung von 600 ppm zu keinen akuten toxischen Wirkungen führen sollte. In der Tat hat unsere Exposition weder auf das Wachstum noch auf das Gewicht der Ratten einen Einfluß gehabt.

Im Vergleich zu den eingangs (der Arbeit) erwähnten Autoren FORMANEK u. HORVATH (1957), FRANTIK (1957) und FORMANEK (1957) lag unsere Dosierung von 600 ppm zwar unterhalb der vorübergehend akute Erscheinungen verursachenden Dose von 2440 ppm, jedoch über der von FORMANEK (1957) gefundenen minimal effektiven Dose von 75 ppm. Auf der anderen Seite dauerte eine Einzelexposition in unseren Versuchen nur halb so lang und wurde über kürzere Zeitspannen hinweg wiederholt als in jenen Arbeiten. Wir arbeiteten somit im gleichen Wirkungsbereich wie die genannten Autoren.

Ein erstes Ergebnis unserer Untersuchung bestand darin, daß Tri das Lernvermögen in unseren Anbahnungsversuchen nicht beeinflusste. Die gewählte Dosierung war also offenbar zu schwach, um die vitale Funktion des Erwerbens einer bedingten Fluchtreaktion irgendwie zu verändern. Es sind uns keine weiteren Arbeiten bekannt, die ebenfalls das Lernvermögen von Tri-exponierten Ratten experimentell gemessen hätten.

Wir beobachteten weder eine erhöhte motorische Aktivität noch eine Verkürzung der Reaktionszeiten, wie sie FORMANEK (1957) als Folge langdauernder Expositionen zu 75 ppm erwähnte. Unsere Messung der unbedingten Reaktionszeiten ergab im Gegenteil eine Tendenz zu verlängerten Werten. Diesen Befund können wir nicht dem Zufall zuschreiben, da auch eine frühere Arbeit von ROSSI und GRANDJEAN (1959) bei Expositionen zu 200—800 ppm auf dieselbe Tendenz bei der Messung der bedingten Reaktionszeiten hinweist. Die motorische Aktivität der exponierten Ratten haben wir nicht quantitativ gemessen; doch dürfen wir annehmen, daß eine erhöhte Aktivität bei unseren speziellen Meßbedingungen mit großer Sicherheit auch die unbedingten Reaktionszeiten verkürzt hätte. Ebenso ergab uns die einfache Beobachtung der Tiere während und nach den Expositionen keinen Anlaß, eine solche erhöhte Aktivität anzunehmen.

Verschiedene Gründe könnten als Ursache für diese Diskrepanz der Resultate in Frage kommen. FORMANEK (1957) exponierte seine Ratten nur zu 75 ppm, jedoch über längere Zeit. Auch gebrauchte er nicht eine futter- sondern eine hungermotivierte bedingte Reaktion. Es wäre denkbar, daß die erhöhte Aktivität und die größere Reaktionsbereitschaft erst als chronische Spätfolge schwacher Expositionen auftritt. Ebenso wäre es möglich, daß sich die Tri-Wirkung nicht in gleicher Weise auf hunger- und furchtmotivierte Reaktionen auswirkt.

Alle drei diskutierten Untersuchungen FORMANEK u. HORVATH (1957), FRANTIK (1957) und FORMANEK (1957) berichten über eine Enthemmung von bedingten Reaktionen auf spezifische Signale, die vor der Exposition durch Nichtbelohnung gehemmt worden waren. Eine Untersuchung von GRANDJEAN (1960) mit einer bedingten hungermotivierten Kletterreaktion ergab ähnlicherweise ein vermehrtes Auftreten von vorgängig

experimentell gehemmten Reaktionen. FORMANEK und HORVATH (1957), FRANTIK (1957) und FORMANEK (1957) nehmen dieses Resultat zum Anlaß, dem Tri eine Schädigung des „Hemmvermögens“ im allgemeinen Sinne PAVLOVS zuzuschreiben. Die ebenfalls beobachtete größere motorische Aktivität und Beschleunigung des Ablaufs der bedingten Reaktionen dient ihnen als weitere Stütze dieser Hypothese.

Die von uns vorgefundene verlangsamte Löschung der bedingten Fluchtreaktion könnte als isoliertes Symptom gesehen auf ähnliche Weise interpretiert werden. Die experimentelle Löschung stellt direkt ein „Hemmtraining“ dar. Gingen in den erwähnten Arbeiten früher antrainierte Hemmungen unter der Tri-Wirkung wieder verloren (Enthemmung), so konnte in unserem Falle eine neue Hemmung (experimentelle Löschung) weniger leicht antrainiert werden.

Trotzdem können wir das Ergebnis unserer Untersuchungen aus verschiedenen Gründen nicht auf der Basis solcher Überlegungen erklären. Nach den Pavlov'schen Theorien hängt das ganze erlernte und nicht erlernte Verhalten eines Tieres vom Zusammenspiel des „Erregungs-“ und „Hemm-Vermögens“ ab. Eine Diagnose wie z.B. die eines gestörten Hemmvermögens fordert daher, daß ein Tier nicht nur in einer spezifischen Testsituation, sondern auch in allen anderen denkbaren Situationen weniger „gehemmt“ ist. In unseren Versuchen fanden wir aber statt verkürzten eher verlängerte Reaktionszeiten, die nicht mit einer geschwächten Hemmung erklärt werden können. Ferner fanden wir keine Wirkung des Tri auf die Lerngeschwindigkeit in den Anbahnungsversuchen, obwohl man erwarten muß, daß eine geschwächte Hemmung auch diese Funktion beeinflussen müßte. Der Umstand, daß „Erregung und Hemmung“ Denkschemen sind, die wohl direkt aus den Pavlov'schen Testsituationen abgeleitet, jedoch auf viele andere psychische Leistungen nicht übertragen werden können, bildet einen weiteren allgemeinen Einwand gegen die Pavlov'schen Interpretation unserer Versuche.

GRANDJEAN, MÜNCHINGER u. Mitarb. (1955) untersuchten das psychische Verhalten von langjährig zu Tri exponierten Arbeitern. Sie fanden verhältnismäßig häufig eine Neigung zu Perseverationen. Ferner konstatierten sie gesteigerte Affektlabilität, verlangsamten Denkablauf und Assoziationsarmut.

Obwohl unsere Ratten viel kürzere Zeit und akuter zu Tri exponiert waren, ist es doch von Interesse festzustellen, daß unsere Versuche ähnliche Symptome erbrachten. Das langsamere Erlernen, nicht mehr zu fliehen, weil die Stromschläge nicht mehr gegeben werden, ist eine Perseveration auf der früher erlernten Assoziation zwischen dem Lichtsignal und den nachfolgenden Stromschlägen. Ferner spiegeln die verlängerten Reaktionszeiten den verlangsamten Ablauf des psychomotorischen Geschehens wider.

Wir glauben, daß die Suche nach weiteren Parallelen zwischen dem Tri-exponierten Menschen und dem Laboratoriumstier von primärem Interesse ist.

Summary

We investigated in a gas chamber the conditioned avoidance behavior of 4 groups of 6 rats each under exposure to trichlorethylene and under control conditions. Daily exposures of 3—4 hours were repeated over 1—3 weeks. Frequent gaschromatographic control analyses revealed an average exposure to 600 ppm throughout the experiments. Weight, growth, and learning of the avoidance response were not affected by this dosage. On the other hand, this solvent caused a definite slowing down of the extinction rate of the previously learned avoidance behavior and a tendency to prolonged response latencies in escaping from the painful electric shocks.

Literatur

- BÄTTIG, K.: Die Anbahnung einer bedingten Fluchtreaktion bei der Ratte. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **15**, 251—278 (1957).
- , u. E. GRANDJEAN: Der zeitliche Ablauf einer bedingten Fluchtreaktion bei der Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **231**, 119—132 (1957).
- FORMANEK, J.: Die Wirkung von Trichloräthylen auf die durch überschwellige Reize ausgelösten Hemmungen. *Pracov. Lék.* **9**, 518—524 (1957).
- , u. M. HORVATH: Der Einfluß von Trichloräthylen auf die höhere Nerventätigkeit der Ratte. *Pracov. Lék.* **9**, 39—43 (1957).
- FRANTIK, E.: Die Ausarbeitung konditionierter motorischer Reaktionen und ihre Verwendung zur Untersuchung des Einflusses von Trichloräthylen auf die höhere Nerventätigkeit von Ratten. *Pracov. Lék.* **9**, 314—316 (1957).
- GRANDJEAN, E.: The effects of trichlorethylene vapors on a food motivated conditioned climbing response of rats. *Arch. industr. Hlth* (1960) in preparation.
- , R. MÜNCHINGER, V. TURRIAN, P. A. HAAS, H. K. KNOEFFEL and H. ROSEN-MUND: Investigations into the effects of exposure to trichlorethylene in mechanical engineering. *Brit. J. industr. Med.* **12**, 131—142 (1955).
- ROSSI, L., e E. GRANDJEAN: La reazione di fuga condizionata nei ratti dopo esposizioni ripetute al tricloroetilene. *Folia med. (Napoli)* **42**, 21—34 (1959).
- VALLAUD, A., V. RAYMOND et P. SALMON: Les solvants chlorés et l'hygiène industrielle. Paris: Institut National de Sécurité 1956.

Professor Dr. E. GRANDJEAN, Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

From the Wyeth Institute for Medical Research, Philadelphia 1, Pennsylvania

The Effects of Meprobamate, Barbiturates, d-Amphetamine and Promazine on Experimentally Induced Conflict in the Rat*

By

IRVING GELLER and JOSEPH SEIFTER

With 6 Figures in the Text

(Received July 8, 1960)

Conflict induced by punishing food-rewarded behavior has been suggested as a means for evaluating in the laboratory the effects of drugs upon what is clinically described as "neurotic behavior" (MILLER 1957). The early work of MASSERMAN and YUM (1946) showed that alcohol reduced neurotic behavior induced in hungry cats by punishing with air blasts the animal's approach to a food box. Since that time, a number of investigators have employed a variety of techniques to establish conflict in laboratory animals (CONGER 1951, JACOBSEN 1956). Most of these experimental procedures rely heavily on the subjective evaluation of the experimenter. In order to eliminate this aspect of subjectivity another technique for inducing conflict was devised in 1958 (NAESS and RASMUSSEN). These authors did away with subjective evaluation and employed simple numerical values as indications of changes in behavior. Their technique however, as well as those already cited, suffers a further disadvantage in that it does not lend itself readily to automatic programming and recording of the behavior. This report describes a method for inducing and quantifying automated conflict behavior in rats and demonstrates its sensitivity to the effect of drugs. This technique may be of particular interest as it reveals profound effects of meprobamate, a clinically useful drug which has not been reported to have important effects in other psychopharmacological tests.

Materials and Methods

Subjects: Seven male albino rats, ranging in weight from 375 to 425 gms at the start of the experiment, were used. The animals were gradually reduced to 60% of their original body weight and were maintained at this weight by limited feedings after each experimental session.

Apparatus: The experimental box was a small sound-resistant chamber containing a lever for the rat to depress, an automatic feeder for the

* Presented in part at the Meeting of the Federation of American Societies for Experimental Biology, April 1960, in Chicago.

delivery of the liquid food reward (0.2 cc of sweetened condensed milk), a small speaker for the presentation of auditory stimuli, and an electrifiable grid floor. Programming and recording of the experiment were automated with switching and timing circuits, cumulative work recorders and electrical impulse counters. Background noise, consisting of all frequencies, masked extraneous stimuli in the experimental room.

Drug administration. Meprobamate was administered as a 0.5% carboxymethylcellulose suspension; all other compounds were in solution. The doses of all compounds were computed as mg free base/kg. All drugs were injected intraperitoneally not more frequently than once a week. Control injections of physiological salt solution were administered at intervals throughout the course of the experiment.

Procedure. Hungry rats, after the usual preliminary training¹ learned to lever press for a sweetened condensed milk reward which was obtainable on a two minute variable-interval schedule or once every two minutes on the average (FERSTER and SKINNER 1957). When the lever-pressing rates had stabilized, non-aversive and clearly audible 1850 cy/sec tone stimuli of three minutes duration were introduced every 15 minutes as a signal that every lever response would be food reinforced (crf). The tone, then signalled the changeover from a relatively undesirable schedule (i.e. 2 minute VI) to one with a much higher payoff (crf). When these contingencies were well established (usually about seven sessions), conflict was induced. This was done by punishing with 60 cycle AC shock through the grid floor every lever response made in the presence of the tone: thus, the rats were simultaneously rewarded with food and punished with shock for every lever response made during the three-minute tone stimulus. We regard such a procedure as being "conflict" producing for the rat since the animal must balance the positive features of a higher reward payoff against the negative aspects of accepting pain shocks.

The rate of responding in the tone could be controlled by appropriately adjusting the intensity of the shock. Low-shock intensities (0.35 to 0.50 milliamps) permitted high rates of responding during the tone and high-shock intensities (0.60 to 0.75 milliamps) suppressed responding. The procedure may be clarified by an examination of the records in Fig. 1 which also shows the effects of manipulating the shock intensity. In this figure performances for a representative rat under conditions of high and low shock are shown. Four conflict trials were given in each

¹ Preliminary training consisted of magazine training and 100 reinforcements on a continuous reinforcement schedule (crf), where every lever response produces a food reward.

75 minute session¹. The onset of a conflict trial is indicated to the rat by the presentation of the tone and is shown on the record by the offsets of the pen. The numbers as well as the upward pips of the pen during the tone periods indicate the responses that were simultaneously rewarded with food and punished with shock. The response rates under the low shock intensities are seen to differ from those under high shock by an eighteenfold increase.

Performances on the variable-interval schedule between the conflict trials served as control for ataxia or other undesirable side effects of a drug. In this way the "primary" effects of the drug upon conflict could be evaluated against side effects of the drug as indicated by a disruption of the variable-interval baseline.

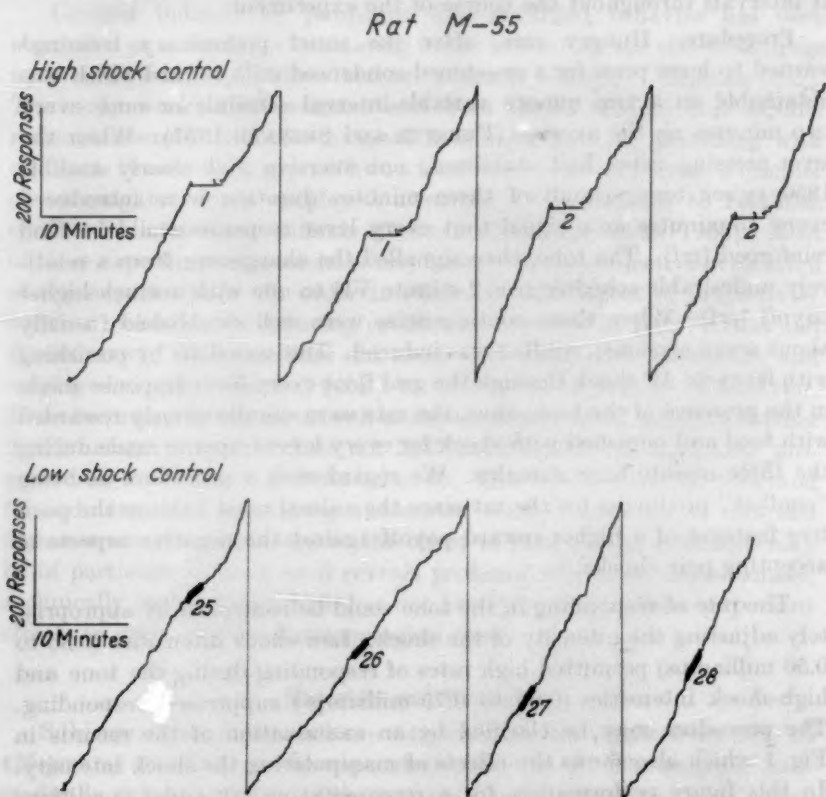


Fig. 1. Cumulative response records for a representative rat under conditions of high and low-shock conflict. Pen offsets indicate conflict trials; upward pips of the pen represent responses that were simultaneously rewarded with food and punished with shock

¹ Some of the data presented represent a single conflict trial during a 60 minute VI session. These data were acquired during the initial stage of the investigation.

Results

The direction of a drug effect was determined first with a moderate-shock baseline (approximately midway between the high and low shock intensities). Those compounds which reduced the number of shocks a rat would take to get the food reward were tested on a low-shock baseline. Those compounds which increased the number of shocks were tested on a high-shock baseline. This not only minimizes ceiling or basement effects but also permits a wider range of observations of drug effects.

As illustrated in Fig. 2, 120 mg/kg of meprobamate administered one hour prior to the experimental session greatly increased the rate of lever responding in the tone periods. The figures below each of the conflict trials indicate the number of shocked lever-responses during the tone periods. The reproducibility of the meprobamate effect is evidenced by

Rat M-51 high shock

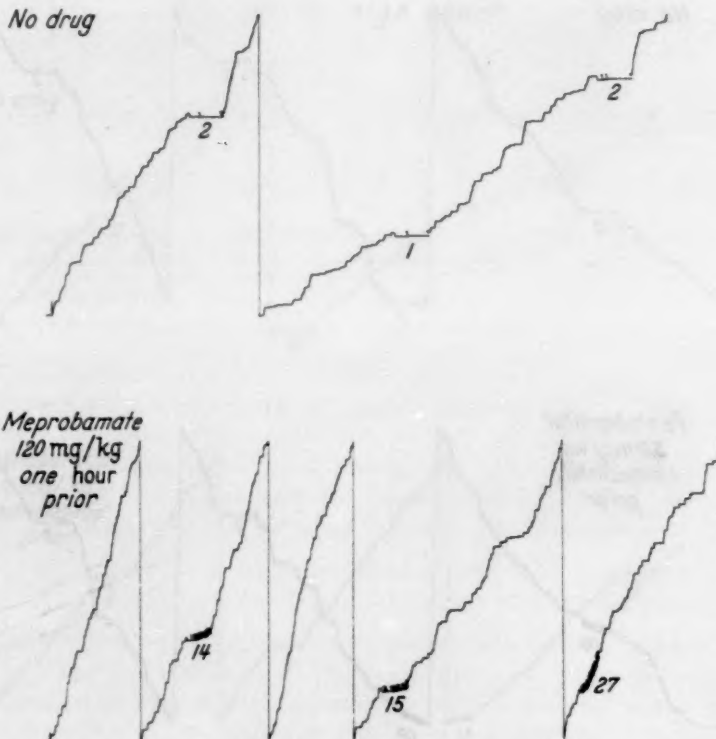


Fig. 2. The effect of 120 mg/kg meprobamate on high-shock conflict

the data in Table 1. In every case the rats accepted many more shocks under meprobamate than on the pre-drug control day.

Table 1. *The effect of meprobamate on high-shock baseline conflict*

Rat No.	Administration prior to session	Dose mg/kg	Number of conflict trials in session	VI Drug rates as percent of control	Total shocks	
					No drug	Meproba- mate
46	1 hour	120	1	158.3	2	14
50	1 hour	120	1	84.2	0	11
46	1 hour	120	1	132.4	4	9
50	1 hour	120	4	111.1	1	25
51	1 hour	120	4	233.5	5	56
53	1 hour	120	4	132.1	4	48
55	1 hour	120	4	61.9	3	59
56	1 hour	120	4	54.5	9	29
49	1 hour	135	4	80.3	1	52

Rat M-53 high shock

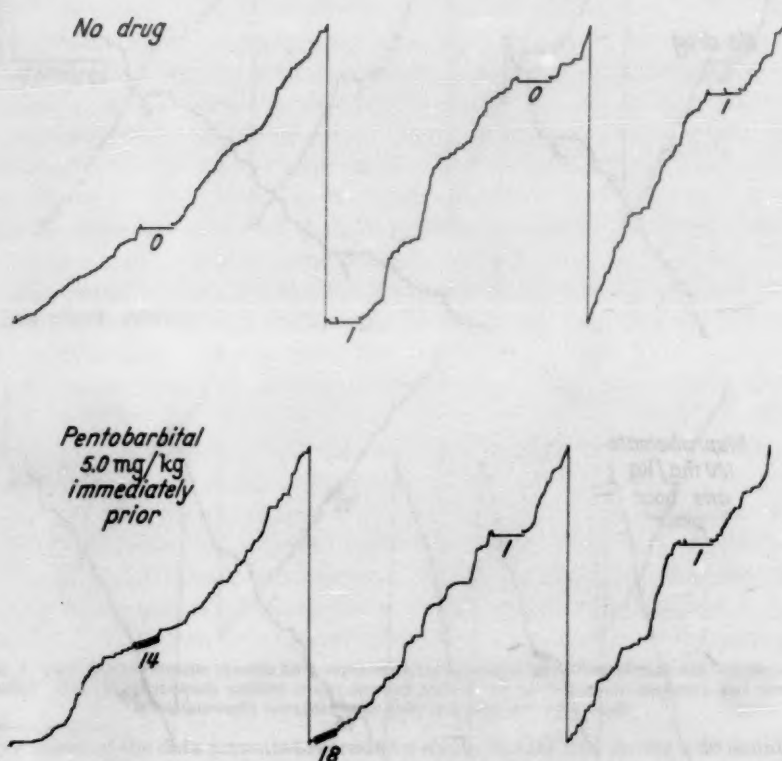


Fig. 3. The effect of 5.0 mg/kg pentobarbital on high-shock conflict

It may also be noted in Fig. 2 that the response rate between conflict trials has increased considerably. Such changes in rate produced by the drug are also of interest but appear to be uncorrelated with the drug effects on conflict. Table 1 shows that the increased responding during the conflict trial was accompanied by both increases and decreases in the variable-interval rate.

Qualitatively similar effects upon conflict were observed with pentobarbital and phenobarbital. As shown in Fig. 3 a 5.0 mg/kg dose of pentobarbital increased lever responding during the first two tone periods. By the third conflict trial however, the drug effect has worn off. An increase in conflict shocks due to a 15.0 mg/kg injection of phenobarbital is illustrated by Fig. 4. The effect persists for the first three conflict trials. Table 2 shows data for several doses of either compound administered at various times prior to the experimental session. These results give further evidence for the reliability of the barbiturate effects

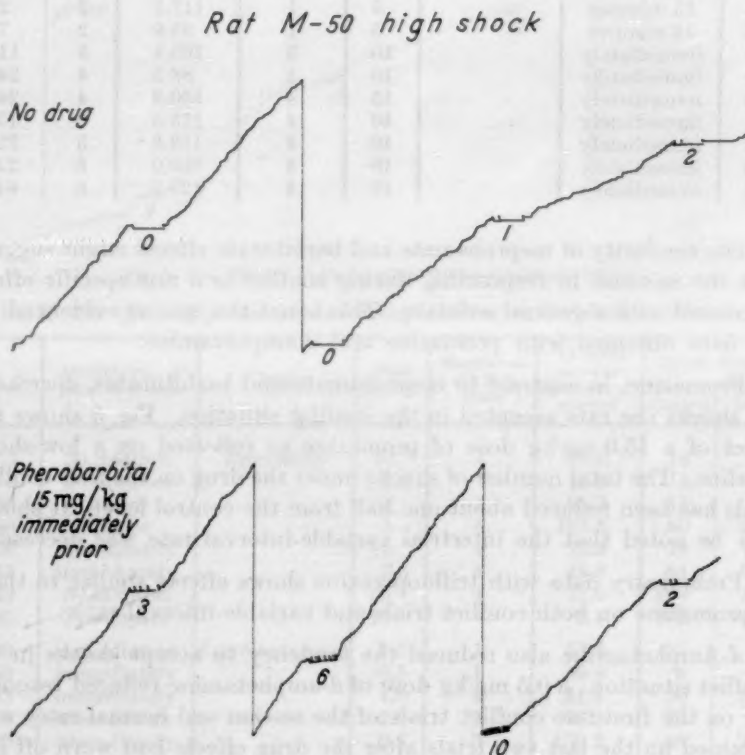


Fig. 4. The effect of 15 mg/kg phenobarbital on high-shock conflict

upon the conflict situation. In almost every instance the rats received many more shocks under the drugs than during the control sessions.

Table 2. *The effects of pentobarbital and phenobarbital on high-shock baseline conflict*

Rat No.	Administration prior to session	Drug	Dose mg/kg	Number of conflict trials	VI Drug rates as percent of control	Total shocks	
						Control	Drug
49	1 hour	Pentobarbital	15	1	34.3	0	24
51	1 hour		5	1	104.8	1	15
55	20 minutes		5	1	102.7	5	22
49	immediately		10	4	44.3	6	77
51	immediately		7.5	4	97.5	3	23
53	immediately		7.5	4	93.4	3	33
55	immediately		7.5	4	31.8	4	32
49	immediately		5	4	80.2	10	59
53	immediately	Phenobarbital	5	4	102.8	2	34
51	20 minutes		5	1	142.1	5	20
46	20 minutes		5	1	82.1	4	7
49	15 minutes		5	1	94.3	0	9
50	15 minutes		10	1	89.9	3	11
53	15 minutes		5	1	117.1	2	2
55	15 minutes		5	1	95.9	2	7
46	immediately		10	3	103.8	5	11
49	immediately		10	4	88.3	4	24
50	immediately		15	4	150.3	4	24
51	immediately		10	4	173.5	3	17
53	immediately		10	4	119.6	3	22
55	immediately		10	4	100.0	6	21
56	immediately		10	4	120.8	6	64

The similarity of meprobamate and barbiturate effects might suggest that the increase in responding during conflict is a non-specific effect associated with a general sedation. This is not the case as evidenced by the data obtained with promazine and *d*-amphetamine.

Promazine, in contrast to meprobamate and barbiturates, decreased the shocks the rats accepted in the conflict situation. Fig. 5 shows the effect of a 15.0 mg/kg dose of promazine as reflected on a low-shock baseline. The total number of shocks under the drug on the four conflict trials has been reduced about one-half from the control level. It should also be noted that the intertrial variable-interval rate was decreased.

Preliminary data with trifluoperazine shows effects similar to those of promazine on both conflict trials and variable-interval rate.

d-Amphetamine also reduced the tendency to accept shocks in the conflict situation. A 0.5 mg/kg dose of *d*-amphetamine reduced responding on the first two conflict trials of the session and normal rates were obtained on the last two trials after the drug effects had worn off (see Fig. 6.).

Rat M-49 low shock

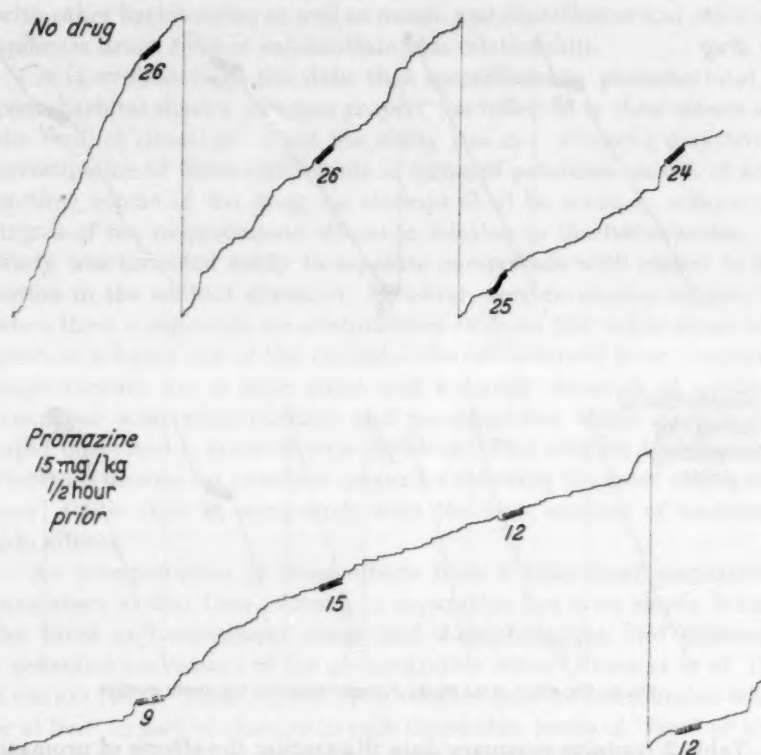


Fig. 5. The effect of 15 mg/kg promazine on low-shock conflict

Table 3. The effects of promazine and d-amphetamine on low-shock baseline conflict

Rat No.	Administration prior to session	Drug	Dose mg/kg	Number of conflict trials	VI Drug rates as percent of control	Total shocks	
						Control	Drug
53	20 minutes	Promazine	10	1	23.0	18	2
55	20 minutes		7.5	1	22.3	14	4
56	1 hour		5	1	88.9	11	3
46	1 hour		5	4	105.5	50	22
56	immediately		10	4	75.3	78	70
55	immediately		7.5	4	49.8	84	68
49	30 minutes	d-amphetamine	15	4	37.6	100	48
55	30 minutes		15	4	2.3	101	33
49	immediately		0.5	1	53.6	17	2
50	immediately		0.5	1	59.8	9	0
53	immediately		1.0	1	91.8	20	23
53	immediately		2.0	1	73.3	23	2
46	immediately		0.5	3	130.2	48	21
49	immediately		1.0	4	75.8	95	14
56	immediately		1.5	4	162.8	74	42

Rat M-46 low shock

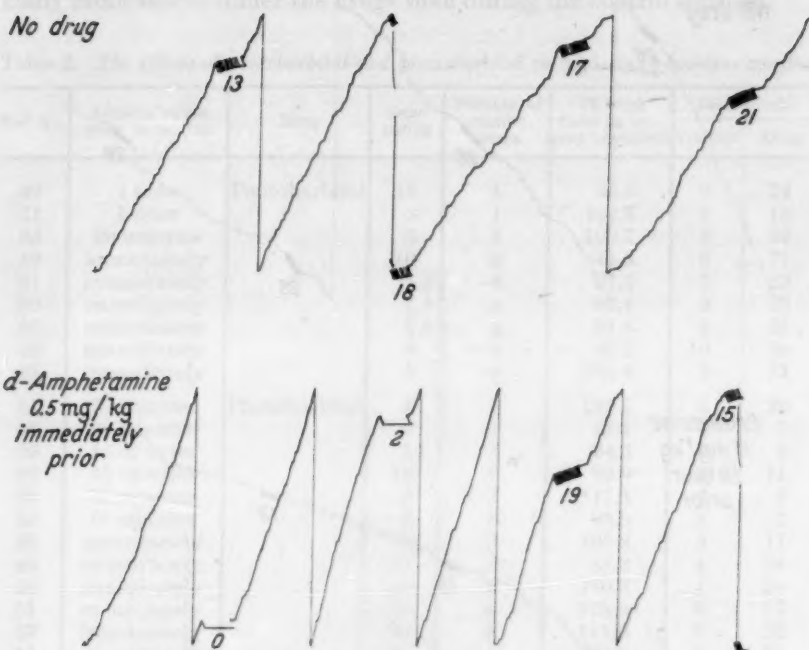


Fig. 6. The effect of 0.5 mg/kg *d*-amphetamine on low-shock conflict

Table 3 contains summary data illustrating the effects of promazine and *d*-amphetamine upon a low-shock conflict. Both compounds reduced the number of shocks accepted by the rats in the conflict situation. It is of interest to note that almost all VI rates were decreased under promazine. In the case of *d*-amphetamine most of the VI rates were decreased but some increased. However, all shocks have been reduced in the conflict situation irrespective of the direction of the VI rate change.

A series of saline injections showed virtually no effect upon either high or low-shock baseline conflict.

Discussion of Results

The present report has described a technique that separates the actions of different families of drugs. Specifically, a clear differentiation of meprobamate, phenobarbital and pentobarbital from promazine and *d*-amphetamine has been shown.

It is also of considerable interest to note that those compounds which increased shocks accepted by the rat in the conflict situation are

depressants with *anti-convulsant* properties. Studies currently in progress with other barbiturates as well as mono- and diurethanes and other anti-epileptic drugs further substantiate this relationship.

It is evident from the data that meprobamate, phenobarbital and pentobarbital share a common property as reflected in their effects upon the conflict situation. Since the study was not primarily a systematic investigation of these compounds in terms of potencies, onsets of action or time course of the drug, no attempt shall be made to compare the degree of the meprobamate effects in relation to the barbiturates. The study was intended solely to separate compounds with regard to their action in the conflict situation. However, current studies suggest that when these compounds are administered at doses just below those which produce a knock-out of the variable-interval intertrial lever responding, meprobamate has a later onset and a longer duration of action, as compared with phenobarbital and pentobarbital which have a more rapid onset and a much shorter duration. This conflict technique may therefore provide an excellent means for selecting the most active members of this class of compounds with the least amount of undesirable side effects.

An interpretation of these effects from a behavioral standpoint is premature at this time. Clearly, a separation has been shown between the three anti-convulsant drugs and *d*-amphetamine and promazine, a potential convulsant of the phenothiazine series (FAZEKAS et al. 1957, KURTZKI 1957). These effects upon conflict may be attributable wholly or at least in part to changes in pain thresholds, levels of "fear" or levels of hunger. Control experiments separating the positive and aversive components of the conflict situation will enable a determination of the factors or combination of factors which contribute to these effects.

Summary

Conflict behavior was induced in rats by simultaneously rewarding with liquid food and punishing with pain shock every lever response made in the presence of a tone. Meprobamate, phenobarbital and pentobarbital increased the number of shocks a rat would accept in order to obtain the food reward; in contrast, promazine and *d*-amphetamine decreased the number of shocks taken. The technique thus permits a separation on a behavioral basis of meprobamate, pentobarbital and phenobarbital from promazine and *d*-amphetamine.

References

- CONGER, J. J.: The effects of alcohol on conflict behavior in the albino rat. *Quart. J. Stud. Alcohol* **12**, 1-29 (1951).
FAZEKAS, J. F.: Convulsant action of phenothiazine derivatives. *J. Amer. med. Ass.* **165**, 1241 (1957).

- FERSTER, C. B., and B. F. SKINNER: Schedules of reinforcement. New York: Appleton-Century-Crofts 1957.
- JACOBSEN, E.: In: Psychotropic Drugs (S. GARATTINI and V. GHETTI eds.). Milan: Elsevier 1957.
- KURTZKE, J. F.: Seizures with promazine. *J. nerv. ment. Dis.* **125**, 119 (1957).
- MASSERMAN, J. H., and K. S. YUM: An analysis of the influence of alcohol on experimental neurosis in cats. *Psychosom. Med.* **8**, 36-52 (1946).
- MILLER, N. E.: In: Psychotropic Drugs (S. GARATTINI and V. GHETTI eds.). Milan: Elsevier 1957.
- NAESS, K., and WULFF RASMUSSEN: Approach-withdrawal responses and other specific behavior reactions as screening test for tranquilizers. *Acta Pharmacol. (Kbh.)* **15**, 99-114 (1958).

Dr. IRVING GELLER and Dr. JOSEPH SEIFTER
Wyeth Institute for Medical Research, Philadelphia, Pa./U.S.A.

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik des Universitäts-Krankenhauses
Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. BÜRGER-PRINZ)

Klinische und experimentelle EEG-Untersuchungen bei Gesunden, Epileptikern und anderen Hirnkranken mit Preludin

(2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazinhydrochlorid,
„Phenmetrazine“) *

Von

HANS J. BOCHNIK und ULRICH SPIEGELBERG

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. September 1959)

Gemessen an der großen Zahl der Sedativa gibt es nur wenige klinisch brauchbare zentrale Stimulantien. Durch Preludin ist diese Gruppe fraglos bereichert worden. SPIEGELBERG hat bereits 1954 über die Wirkungen therapeutischer Dosen von 25—75 mg pro die bei 163 Patienten unserer Klinik berichtet. Seine Erfahrungen haben sich inzwischen weiter bestätigt.

Antriebssteigerung, Stimmungsänderung, Müdigkeitshemmung und selten auch Sucht mit exogenen Psychosen zeigen eindeutig, daß Preludin auf das Zentralnervensystem wirkt. Wie dies geschieht, und welche Teilstrukturen hier besonders beteiligt sind, ist jedoch noch weitgehend unbekannt. Vorläufig sind wir noch darauf angewiesen, Ergebnisse verschiedener Untersuchungsmethoden nebeneinanderzustellen, um die Preludinwirkung durch den Vergleich mit anderen Stimulantien weiter zu charakterisieren. Grob gesagt, ist Preludin hinsichtlich Wirkungsart und -stärke zwischen Coffein und Amphetamin-Benzedrin-körper einzuordnen. Einige Hinweise auf Voruntersuchungen in der Besprechung müssen genügen.

Durch hirnelektrische Untersuchungen, die noch ausstanden, versuchten wir das Problem der Klärung näher zu bringen. Da zentrale Stimulation oft gleichzeitig vermehrte cerebrale Anfallsbereitschaft bedeutet, war insbesondere zu fragen, ob Preludin die Krampfschwelle senkt. Zum theoretischen Interesse gesellte sich die praktisch wichtige Frage, ob die antriebssteigernde und frischmachende Preludinwirkung auch bei hirnorganischen Anfallsleiden genutzt werden kann, oder ob eine gleichzeitige Vermehrung der Anfallsbereitschaft diese Anwendung

* Nach einem Vortrag anlässlich der Tagung der Deutschen EEG-Gesellschaft im September 1959 in Berlin.

Herrn Prof. Dr. RIEBELING in Verehrung zum 60. Geburtstage.

ausschließt. Der Wert einer Behandlung der epilepsie- und medikamentös bedingten Schwerfälligkeit, Stumpfheit, Benommenheit und Unfrische liegt auf der Hand. Erfolgreiche Therapieversuche in dieser Richtung sind bereits mit Coffein und Pervitin unternommen worden (WEINLAND und KRÖBER). Wir haben daher intravenöse Preludinbelastungen mit relativ großen Dosen bei Hirngesunden, Epileptikern und verschiedenartigen Hirnerkrankungen unter EEG-Kontrolle durchgeführt. Diese Untersuchungen ergänzten wir durch intravenöse Preludingaben im Verlauf von Barbituratnarkosen, ferner auch durch EEG-Untersuchungen an peroral behandelten Patienten. Mit diesen Versuchen sollten gleichzeitig die Grenzen der Gefährdung bei Patienten mit vermehrter Anfallsbereitschaft abgesteckt werden. Weiter war auch der interessanten Frage nachzugehen, ob den ausgeprägten psychischen Veränderungen, die bei hohen intravenösen Preludingaben auftreten, hirnelektrische Veränderungen im EEG entsprechen.

Methode

Es wurden 25 bis maximal 300 mg Preludin binnen weniger Minuten i. v. gespritzt. Der Patient saß dabei unter der EEG-Haube. Unmittelbar vorher wurde in Ruhe, unter Hyperventilation und zum Teil bei Photostimulation abgeleitet. Während und nach der Injektion wurden die Hirnstrombilder 1—2 Std registriert. Das Verhalten wurde beobachtet und das Befinden durch zwangloses Befragen möglichst differenziert erfaßt.

Neben der üblichen Auswertung der EEG-Kurven haben wir zur besseren Veranschaulichung eine quantitative Analyse durchgeführt. Es wurden dabei für mehrere Ableitungspunkte die Zahlen der Wellen und die Summen ihrer Amplituden binnen jeweils gleichzeitiger 10 bis 20 sec langer Spuren gemessen. Die Amplitudensummation erfolgte mit einem kartographischen Entfernungsmesser. Über dieses Auswertungsverfahren, eine Modifizierung eines Vorschlags von JUNG, wurde schon 1952 in Hamburg berichtet (BOCHNIK und WULLSTEIN). Unser Verfahren hat gegenüber der automatischen Frequenzanalyse den Vorzug der Genauigkeit (Artefaktmeidung), und es macht die viel zu wenig beachteten Amplituden deutlich. Es ist zudem billiger, dafür aber auch mühsamer. Der so sichtbar gemachte Aktivitätsverlauf (s. Abb. 2) zeigt die Besonderheiten des Versuchs wesentlich klarer, als dies durch einfaches Betrachten der EEG-Kurven möglich wäre.

Material

Es wurden 43 intravenöse Preludinbelastungen bei 41 Versuchspersonen durchgeführt. Um besonders bei den Epileptikern zufällige Manifestationsschwankungen der EEG-Befunde richtig einschätzen zu

können, wählten wir solche aus, deren Krankheitsverläufe gut bekannt und mit mehreren EEG-Ableitungen belegt waren. So verfügen wir von den genannten Versuchspersonen über insgesamt 120 Hirnstrombilder.

Die Hauptgruppe unseres Materials stellen 22 Patienten mit *hirnorganischen Anfallsleiden* verschiedener Ätiologie. Bei ihnen führten wir 24 intravenöse Preludinbelastungen durch. Von diesen wurden 10 noch laufend peroral mit Preludin, neben der antikonvulsiven Behandlung, versorgt. Ergänzend haben wir 3 *Narkoleptiker* untersucht. Zwei von ihnen sind noch laufend peroral behandelt worden.

Vier Patienten mit verschiedenartigen *hirnorganischen Leiden* wurden intravenös belastet, 3 von ihnen wieder auch laufend peroral. Schließlich können wir über eine *Kontrollgruppe* von 12 Probanden berichten, die mit gewissen Einschränkungen als Hirngesunde gelten können: endogene Depressionen, neurotisch bedingte Versagenszustände, abnorme Persönlichkeitsentwicklungen. Die Einschränkungen sind angebracht, sofern in den Vorgeschichten Hirnkontusion, Meningitis und Alkoholismus vorkommen. Aktuelle neurologisch-psychiatrische Hinweise auf eine hirnorganische Erkrankung fehlten aber doch bei letzteren. Bei einem Patienten, der eine schwere Contusiopsychose überstanden hatte, kam es unter Preludin allerdings zu einem Ausnahmezustand.

Ergebnisse

1. Bei der *Kontrollgruppe* von 12 hirngesunden Versuchspersonen sahen wir unter intravenöser Preludinbelastung psychopathologisch leichte bis grobe Veränderungen: 7 mal Auflockerung, vermehrter Redefluß, Enthemmung, gehobene Stimmung, vermehrte Zuwendung, Ermüdung. Bei 2 Fällen trat ein ungünstiger Effekt mit Übelkeit, depressiver Stimmung, mürrischer Gereiztheit ein. In einem Fall schlug eine anfängliche angeregte Gehobenheit in einen subdepressiv-hypochondrischen Zustand um. In 3 Fällen wurde Preludin als Beendigung einer Evipannarkose gegeben. Einer von diesen reagierte — wie gesagt — mit Übelkeit und Stimmungssenkung. Die mürrische Stimmungsveränderung trat bei einem Patienten auf, bei dem die Preludininjektion zum Abschluß eines Alkoholbelastungsversuchs gegeben worden ist.

Bei einem Patienten beobachteten wir einen mehrstündigen Ausnahmezustand mit psychomotorischer Erregung, der sowohl echt oneiroide als psychogen anmutende Züge trug. Auf diesen und andere Ausnahmezustände, die wir bei Epileptikern beobachtet haben, und die auf dem Boden toxisch-affektiver Dekompensationen entstanden sind, und in denen sich dann organische und psychogene Züge mischten, wollen wir noch in anderem Zusammenhang eingehen. Den letztgenannten Patienten wird man nicht im strengen Sinne als hirngesund

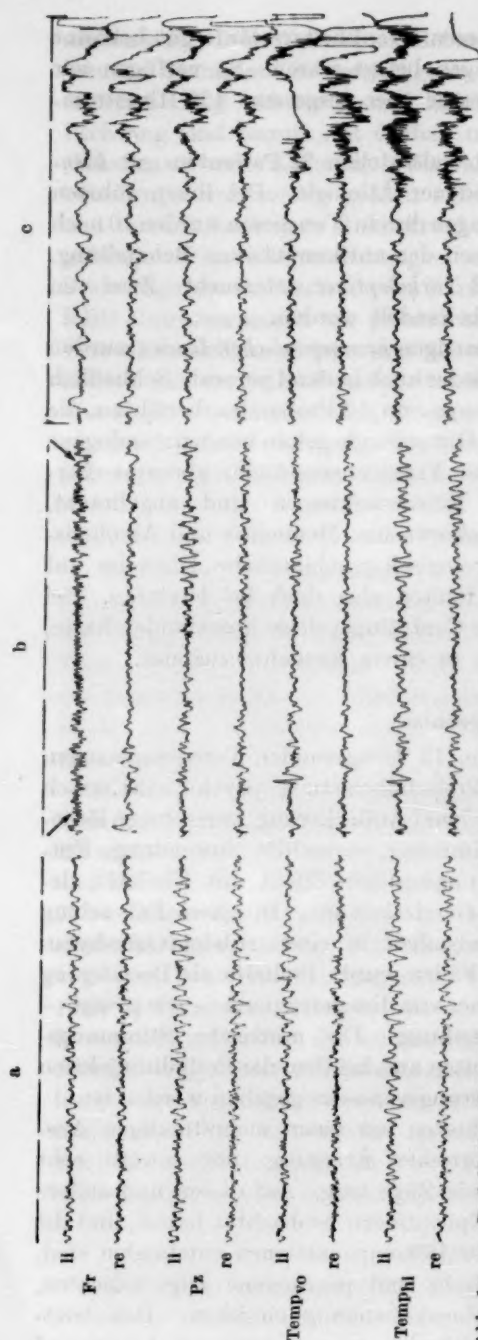


Abb. 1a—c. Rudolf Gr., 47-jährig, symptomatische Epilepsie, EEG 3643, vor und nach (b, c) 25 mg Preludin i. v.; Ableitung mit Schwarzer-Gerät, 30 mm Papieranschub/sec, 5 mm = 50 μ V., unipolar gegen Nase. Es wurden nur die oberen 8 Spuren im Interesse eines ausreichend großen Bildes wiedergegeben. Man erkennt in a links temporal-präzentral akzentuierte Dysrhythmie mit tragen und stellen Wellen. Nach Preludin (b) Aktivierung von β -Wellen von 15/sec frontal links. Nach anschließender Hyperventilation von 4 min großer tonisch-klonischer Anfall, der im EEG mit einer Abflachung beginnt, die in die Bewegungsartefakte des Anfalls übergeht

bezeichnen können. Es handelte sich um einen hochdifferenzierten Homosexuellen, der in einer endogenen Depression eine Hirnkontusion mit langdauernder exogen-psychotischer Symptomatik erlitten hat, die zur Zeit des Preludinversuchs allerdings längst abgeklungen war, aber eben doch eine vermehrte Dekompensierbarkeit hinterlassen hatte.

Bei diesen leichten bis hochgradigen psychischen Veränderungen unter Preludin fanden sich im EEG 11 mal keine größeren Veränderungen. 4 mal wurde das EEG regelmäßiger, 3 mal wurden α -Aktivierungen vermerkt. Bei einem Patienten, der im Ruhe-EEG Müdigkeitserscheinungen hatte, schwanden diese unter Preludin.

Evipan-Veränderungen bildeten sich unter Preludin zurück. Auch gingen die alkoholbedingten Müdigkeitserscheinungen zurück. —

Allgemeinveränderungen im EEG, die Folge einer Elektroschockbehandlung bei einem Depressiven waren, wurden durch Preludin nicht beeinflußt. Das EEG bei dem geschilderten Ausnahmezustand war leider durch Tremorartefakte schwer gestört. Möglicherweise sind echte träge und steile Wellen aufgetreten.

2. Bei den *Epileptikern* waren insgesamt unter Preludin die psychischen Veränderungen wesentlich gröber als die EEG-Änderungen. Unverändert blieben zwei. Die typische Reaktion mit Gehobenheit, Antriebsvermehrung und Auflockerung, die sich mehrmals im Sinne einer „Besserung“ der epileptischen Wesensänderung auswirkte, zeigten 11. Mit einfachen, mehr oder weniger ausgeprägten Befindensverschlechterungen von der Übelkeit bis zur inneren Unruhe mit weinerlichem Affekt reagierten 6. Ausnahmezustände organischer Färbung auf dem Boden einer affektiven Dekompensation sahen wir 4mal. Für sie gilt das oben Gesagte. In einem Fall trat nach zusätzlicher Hyperventilation ein großer hirntorganisierter Anfall auf, dem im EEG eine fokale β -Aktivierung links frontal vorauslief (s. Abb. 1).

Die *Hirnstrombilder* zeigten bei 23 Versuchen 15mal keine gröberen Veränderungen. Als leichtere Veränderungen wurden Regularisierung 4mal, β -Aktivierung 4mal, α -Aktivierung 2mal vermerkt. In 3 Fällen traten Verschlechterungen auch im EEG ein. Einmal der bereits genannte große Anfall, 1 mal nahmen Absenzen nach Preludin mit typischen Spike-and-Wave-Perioden im Verhältnis 1:8 zu, und 1 mal nahm die Dysrhythmie bei einem dysphorischen Preludineffekt zu.

In 3 Fällen besserte sich der EEG-Befund erheblich, paroxysmale Dysrhythmien wurden selten oder sie wurden von flachen trägen Wellen abgelöst.

Als Beispiel dafür, daß Preludin zwar stimuliert, die Anfallsbereitschaft aber nicht verändert, sei eine 20jährige Patientin erwähnt. Bei diesem Mädchen konnte eine photoepileptische Reaktion mit großer Regelmäßigkeit ausgelöst werden. Unter Preludin i. v. reagierte sie völlig unverändert. Nach Hydantoinbehandlung traten bei Photostimulation keine Krampfwellen mehr auf, sie konnten auch nach einer gut wirksamen zusätzlichen peroralen Preludinmedikation nicht mehr provoziert werden.

Müdigkeit und Schlaf provozieren bekanntlich epileptische Störungen. Umgekehrt kann die entmüdende Wirkung von Preludin die Anfallsgefahr beim ermüdeten Epileptiker herabsetzen. Ein Beispiel sei für diese praktisch gelegentlich wichtige Möglichkeit erwähnt (s. Abb. 2).

Ein 26jähriger Mann mit genuiner Epilepsie zeigte im EEG in Ruhe und bei Hyperventilation von 5 min 11 generalisierte paroxysmal-dysrhythmische Perioden von 3"-Krampfwellen. Gleichzeitig wies das EEG die charakteristischen Müdigkeitserscheinungen auf. Nach 50 mg Preludin i. v. schwand psychisch und elektro-

physiologisch die Müdigkeit. Die epileptischen Entladungen schwanden bis auf eine paroxysmale Dysrhythmie. Auch eine erneute Hyperventilation provozierte nicht mehr. Abb. 2 zeigt den Versuchsverlauf.

Zu erwähnen ist noch die laufende kombinierte Behandlung mit üblichen antikonvulsiven Medikamenten (Hydantoinderivaten und Barbituraten) und Preludin per os bei 10 der genannten Epileptiker. 4 mal trat eine gute Wirkung ein.

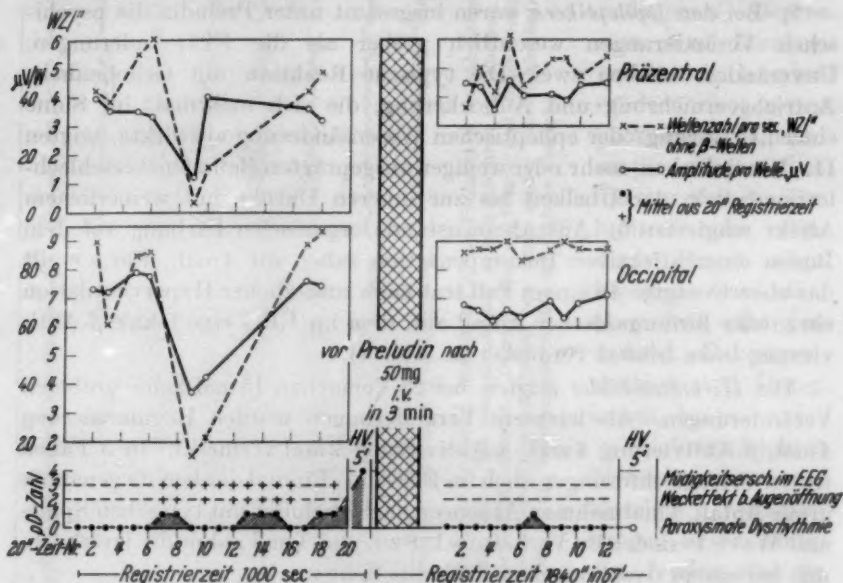


Abb. 2. EEG-Erscheinungen vor und nach 50 mg Preludin i. v. bei einem 26-jährigen Mann mit genuiner Epilepsie (Jörg GIL. EEG 2882). Vor der Preludininjektion wurden 1000 sec registriert, danach 1840 sec binnen 67 min. Aus dieser Zeit wurden 17 vergleichbare Intervalle von jeweils 20 sec Dauer ausgemessen. Alle Wellen über 20 μ V außer β -Wellen wurden gewertet. Jeder Punkt gibt die mittlere Wellenzahl pro sec, jedes Kreuz die mittlere Amplitude pro Welle binnen einer 20 sec-Spur occipital und präzentral wieder. Unten wurden Müdigkeitserscheinungen im EEG, Weckeffekte bei Augenöffnung (+) und die Zahl der generalisierten paroxysmalen Dysrhythmien (spike- und wave-Komplexe, δ - und θ -Wellen) aufgezeichnet. Das Bild zeigt anschaulich die Labilität der Hirnfunktion mit vermehrter Anfallsbereitschaft im Zustand der Müdigkeit. Nach Beseitigung der Müdigkeit durch Preludin Stabilisierung der Hirnfunktion, markanter Rückgang der Anfallsbereitschaft (11 paroxysmale Dysrhythmien vor, eine nach Preludin. Hyperventilation [HV5'] vor Preludin stark provozierend, nach der Injektion ohne Effekt)

Die Patienten wurden frischer, lebhafter, beweglicher. Die Erscheinungen der Wesensänderung erschienen abgemildert. Einen schwächeren, aber noch deutlichen Effekt gleicher Art sahen wir 5 mal. In einem Falle vermißten wir jede Wirkung. Negative Effekte waren auffälligerweise in dieser Serie nicht aufgetreten. Die alltägliche klinische Erfahrung hat uns inzwischen gezeigt, daß innere Unruhe und Gereiztheit auch bei Epileptikern eine Kontraindikation gegen alle Aktivatoren, also auch gegen Preludin, begründen, da beide Störungen sich erheblich verstärken können.

3. *Narkoleptiker* reagierten auf intravenöse Preludingaben wie Gesunde mit Auflockerung, leichter Antriebssteigerung und leichter Stimmungshebung. Sie hatten in Ruhe abnorm dysrhythmische und

normale Hirnstrombilder, die sich unter Preludin nicht nennenswert verändert haben. Die Reduzierung der θ -Aktivität $\frac{1}{2}$ Std nach Preludin-medikation, die wir in einem Falle beobachtet haben, ist vielleicht ein Medikamenteneffekt.

Zwei von diesen Patienten wurden laufend peroral mit Preludin behandelt. Die Beschwerden haben sich in einem Falle deutlich, im zweiten gut gebessert.

4. Vier verschiedenartige hirnorganische Zustandsbilder mit und ohne Veränderungen des Ruhe-EEG wurden durch intravenöse Preludin-gaben nicht beeinflusst, zwei dieser Fälle reagierten jedoch günstig auf laufende perorale Preludinmedikation: So eine 49jährige Frau, die Paraldehyd und Barbiturate süchtig konsumiert hatte. Im Hirnstrombild fanden wir eine diffuse irreguläre Produktion von Spitzenpotentialen und abnorm großen β -Wellen als Ausdruck eines toxischen Reizzustandes, der durch Preludin nicht beeinflusst werden konnte. Einige Tage nach Entziehung aller Mittel hatte sich dann auch das EEG normalisiert.

Bei einem postoperativen Stirnhirnsyndrom mit erheblicher Antriebsstörung führten wir den Preludinversuch als Abschluß einer Evipankurznarkose durch. Abgesehen vom rascheren Erwachen mit Rückbildung der typischen EEG-Veränderungen der Evipan-Narkose ergaben sich keine Besonderheiten. Interessanterweise reagierte dieser Mann auf perorale Preludinmedikation überhaupt nicht. Dies könnte natürlich ein Zufall sein. Wahrscheinlicher ist aber, daß er keinen aktivierbaren Antrieb mehr hatte. Schwere organische wie auch endogene Antriebsstörungen sind in der Regel medikamentös unangreifbar. Dies scheint uns ein Hinweis darauf zu sein, daß Antrieb nicht medikamentös substituiert werden kann. Das Vorhandene — auf der Ebene der biologischen Voraussetzungen — kann lediglich organisiert und entbunden werden. Wie dies geschieht, ist noch völlig unbekannt. Die gleichen Grenzen von der Seite der psychischen Substanz her sind den antriebssteigernden Bemühungen bei jedem Training, jeder Askese und Psychotherapie gegeben.

5. Bei 5 Kurznarkosen mit Evipan und dem Alkoholbelastungsversuch haben sich die bekannte Weckwirkung und der Entmüdungseffekt der intravenösen Preludingabe mit den gleichfalls bekannten entsprechenden EEG-Befunden bestätigt.

Besprechung

Es ist zwar fraglos, daß Preludin vor allem auf das Zentralnervensystem wirkt, dennoch sind die neurophysiologischen Grundlagen dieser Vorgänge unbekannt. Man kann vorläufig nur versuchen, durch einen Blick auf die Gesamtheit der bekannten Tatsachen diese Grundvorgänge

vergleichend und negativ weiter zu charakterisieren: Die antriebssteigernde, frischmachende, müdigkeitsmindernde Wirkung des Preludins mit den weiteren Auswirkungen auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit, Befinden und Gestimmtheit sind praktisch von allen Autoren beobachtet worden. Von den sekundären Wirkungen sind Appetit- und Körpergewichtsänderungen besonders interessant, da die Antriebssteigerung sich je nach Ausgangslage gegensinnig auswirken kann. Einmal ist Preludin Appetitzügler bei Abmagerungskuren Gesunder und bei der Rehabilitation adipöser Körperbehinderter (BERTEL u. PILZ; NATENSHON; ERNOULD u. DECAMPS; BLECKMANN u. SALUS; REMDE; SCHEFFLER; BERNEIKE; ROSTALSKI; KÖNIG; LACHNIT u. HÖFER; HERMANN; HÖCHT; DEGENER; v. BÖHM; HANKE; HOLT et al.; WELLER, NOLL, WINTER) bewährt, während bei körperlich heruntergekommenen Patienten die Aktivierung zur Gewichtszunahme führen kann (PAUL und KRONBERGER; HOLLE u. KLINKENBORG; HENNEMANN; STEIN; SAUR).

Die Möglichkeit der Suchtentwicklung muß man als eine Seite der zentralnervösen Wirksamkeit im Auge behalten. Selten kommt es dabei zu exogenen Bildern vom Stil der Pervitinpsychosen (BRANDAU; PETRILOWITSCH; BETHELL; GRAHAM; STÖCKER; eigene unveröffentlichte Fälle). — Bei Diabetes insipidus soll Preludin Polydipsie und Diurese sogar vermindern (BUCHMANN; MUNNOZ). — Die leistungsfördernde Wirkung des Preludins ist auch bereits experimentell hinsichtlich der optischen Wahrnehmung, der psychomotorischen Koordination und der Ergebnisse in verschiedenen psychologischen Tests erwiesen worden (PFLANZ et al.; WENDT u. CASPER; RUTHENFRANZ u. JANSEN; LIENERT).

Wie schon oben angedeutet, fehlten systematische EEG-Untersuchungen. Lediglich COLOMBATI und CANESTRARI haben kurz erwähnt, daß sie im EEG Gesunder bei intravenösen Preludingaben keine wesentlichen Veränderungen abgesehen von einer geringen β -Aktivierung und leichten Regularisierung gesehen haben. Interessant waren uns daher die Angaben von FUHRMANN et al., die tierexperimentell eine leichte flüchtige Krampfhemmung, gemessen an Strychninspike-Entladungen gefunden haben.

Nach diesen und nach unseren Ergebnissen kann man davon ausgehen, daß die Preludinwirkung auf einem anderen zentralen Aktivierungsmechanismus beruht als dem von Cardiazol-Metrazol und wirkungsverwandten Stoffen, zu denen neuerdings auch Butyrolactonabkömmlinge gerechnet werden (BOCHNIK et al.). Während Cardiazol und wirkungsverwandte Stoffe die Krampfschwelle senken, stimuliert Preludin, ohne im klinischen Versuch die Anfallsbereitschaft zu erhöhen. Somit rückt Preludin — zumindest in negativer Hinsicht — in die Nähe der Amphetamin-Benzedrin-Reihe. Letztere ist experimentell-klinisch

und hirnelektrisch häufiger untersucht worden (BONHOFF und LEWRENZ). So bewirkt Pervitin nur geringe EEG-Veränderungen (GREVILLE; MOLLIE; HEPPENSTALL; RUBIN et al.; VIZIOLI; BRADLEY; LENNOX et al.) im Sinne leichter Frequenzbeschleunigungen. Zu den anregenden Substanzen, die nur geringe EEG-Veränderungen bewirken, wenn man von leichten Frequenzsteigerungen absieht, gehören auch Coffein (GREVILLE et al.) und Ritalin (LEVI und SINISI). Analog zu unseren oben geschilderten Preludinversuchen konnten deshalb WEINLAND und KRÖBER bei Epileptikern Pervitin erfolgreich als Zusatzmedikation geben. Allerdings soll nach SERCL et al. die Anfallsgefahr bei Epileptikern durch Benzedrin vermehrt werden. Inzwischen hat FLOTHO nach unserer ersten Mitteilung (BOCHNIK und SPIEGELBERG) dieselbe Indikation für Predulin an Betheler Epileptikern mit guten Erfolgen erprobt. Andere hirnorganische Zustandsbilder wurden von LENNARTZ und MAAS sowie HENZE mit Preludin behandelt, ohne daß es zu Anfällen gekommen wäre. Reizbarkeit, Fahrigkeit, innere Unruhe und Angst nehmen allerdings auch nach unseren Erfahrungen unter Preludin meist zu. In seltenen Fällen, die wir selbst gesehen haben, kann innere Unruhe bei Antriebschwäche durch Preludin, Amphetamin und andere Aktivatoren behoben werden. Mit Besserung der Antriebschwäche wird dann die Stimmung wieder ausgeglichener. Wir möchten die innere Unruhe bei diesen Patienten (zumeist asthenischen Erschöpfungszuständen) als quasi normale Reaktion auf das Erlebnis des Antriebsverlustes deuten.

Sucht man zuletzt nach einer allgemeineren Charakteristik für die Preludinwirkung, so liegt es nahe, sie als „ergotrop“ zu charakterisieren. Die Beschäftigung mit der Preludinwirkung zeigt aber deutlich die Schwierigkeiten, die bei jedem Versuch auftauchen, die Funktionsordnung des Organismus mit einfachen polaren Begriffen wie sympathicotrop-vagotrop, ergotrop-trophotrop zu deuten: Antriebszuwachs und Leistungsverbesserung klaffen auseinander, denn jeder Antriebszuwachs, den der Patient nicht zu gestalten, zu binden vermag, wirkt leistungsmindernd. Je nach Ausgangssituation wirkt Preludin auf das Körpergewicht steigernd oder senkend, auf die Stimmung hebend oder beunruhigend. Selbst wenn im Endeffekt eine Leistungssteigerung resultiert, so können Teilstrukturen wie z. B. die am Auge gemessenen Kreislaufgrößen, primär trophotrope Phasen aufweisen (HAMMERL et al.). Diese Schwierigkeiten bekräftigen erneut unsere Auffassung, die sich aus dem Studium spontaner Tagesschwankungen ergeben hat, daß es normalerweise keine vegetative Gesamtschaltung in eine der genannten Funktionsrichtungen gibt. Jene polaren Begriffe, die in der Isolation des Tierexperimentes Ausgezeichnetes leisten, führen in den komplizierteren Dimensionen des leib-seelischen Organismus leicht in die Irre (BOCHNIK).

Zusammenfassung

Der Oxazinkörper Preludin wirkt kräftig weckend, müdigkeitsdämpfend, leicht antriebssteigernd, manchmal leicht stimmungshebend. Hinsichtlich der Wirkstärke liegt Preludin zwischen Coffein und Amphetamin-Benzedrin. Bei ausgeprägten psychischen Veränderungen nach intravenösen Preludingaben wurden keine oder nur geringfügige EEG-Veränderungen beim gesunden Menschen beobachtet. α -Aktivierungen und Regularisierungen kommen als geringe Änderungen vor. Schlaf- und Müdigkeitserscheinungen im EEG werden beseitigt.

Die Bereitschaft zu hirnorganischen Anfällen wurde auch durch große intravenöse Preludingaben nicht eindeutig verändert. Verschlechterungen und Besserungen, gemessen am EEG, kamen in gleich geringer Zahl vor. In einem Falle trat bei zusätzlicher Hyperventilation ein großer Anfall auf, während Zweidrittel der Epileptiker im EEG nur geringfügige oder keine Änderungen erkennen ließen. Befindensverschlechterungen mit Übelkeit, innerer Unruhe, depressiver Dekompensation kamen unter intravenöser Preludinzufuhr bei Epileptikern und anderen hirnorganisch Geschädigten häufiger als bei Hirngesunden vor. Bei der viel milderen peroralen Applikation in therapeutischen Dosen kann Preludin als Adjuvans der antikonvulsiven Behandlung mit Nutzen verwendet werden. Beim ermüdeten Epileptiker kann die Anfallsgefahr durch Preludin herabgesetzt werden. Innere Unruhe, Gereiztheit, Einschlafstörungen werden in der Regel durch Preludin verschlechtert. Seltener Ausnahmen weisen auf genetisch verschiedene Formen dieser Störungen hin.

Das Studium der medikamentösen Aktivatoren kann die Kenntnisse von den Bedingungen des Antriebs und seiner Bedeutungen für verschiedenartige psychische Erscheinungen fördern.

Literatur

- BERNEIKE, K.-H.: Beitrag zur medikamentösen Fettsuchtbehandlung. *Med. Klin.* **49**, 478 (1954).
- BERNEIKE, K.-H.: Weitere Ergebnisse und Untersuchungen zur medikamentösen Fettsuchtbehandlung mit Preludin. *Med. Klin.* **50**, 494—495 (1955).
- BERTEL, R., u. A. PILZ: Medikamentöse Fettsuchtbehandlung mit Preludin. *Wien. med. Wschr.* **106**, 766—767 (1956).
- BETHELL, M. F.: Toxic psychosis caused by „Preludin“. *Brit. med. J.* **1957**, 30—31.
- BLECKMANN u. SALUS: Erfahrungen mit Preludin in der Behandlung der Adipositas und Enuresis im Kindesalter. *Med. Mschr.* **9**, 382—384 (1955).
- BOCHNIK, H. J.: Mehrgleisig-simultane Untersuchung spontaner Tagesschwankungen sensibler, motorischer und vegetativer Funktionen. *Nervenarzt* **29**, 307—313 (1958) u. a. O.
- BOCHNIK, H. J., ST. MENTZOS u. E. RODE: Klinische Erfahrungen mit Natrium-Beta, Beta-pentamethylen-Gamma-hydroxybutyrat (Gö 186-W 1597), einer neuartigen aktivierenden Substanz. *Med. Klin.* **55**, 730—734 (1960).

- BOCHNIK, H. J., u. U. SPIEGELBERG: Klinische und experimentelle EEG-Untersuchungen bei Epileptikern und Gesunden mit Preludin. Vortrag auf der gemeins. Versg der Dtsch. Ges. für Neurochirurgie und der Dtsch. EEG-Ges., Berlin, 1956. Ref. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **140**, 21 (1957).
- BOCHNIK, H. J., and O. WULLSTEIN: The EEG and the antabuse-alkoholtest. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 122 (1953).
- BOEHM, E. v.: Medikamentöse Fettsuchtbehandlung mit Preludin. *Med. Klin.* **50**, 1951 (1955).
- BONHOFF, G., u. H. LEWRENZ: Über Weckamine (Pervitin und Benzedrin), 1. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
- BRADLEY, P. B.: The effect of some drugs on the electrical activity of the brain in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 471 (1953).
- BRANDAU, G.: Zur Frage der Preludinsucht. *Nervenarzt* **29**, 83—85 (1958).
- BUCHMANN, E.: Beeinflussung des Diabetes insipidus durch einen neuen Oxazinabkömmling. *Med. Klin.* **50**, 866—867 (1955).
- COLOMBATI, S., e R. CANESTRARI: Studio sperimentale e clinico sull'uso de un derivato dell'ossacina in neuropsichiatria. *Minerva med. (Torino)* **47**, 1—11 (1956).
- COLOMBATI, S., et L. SINISI: Action du pervitin sur l'EEG des épileptiques. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **2**, 107—108 (1950).
- DEGENER, G.: Über die Fettsuchtbehandlung mit Preludin in der Allgemeinpraxis. *Ärzt. Sammelbl.* **45** (1955).
- ERNOULD, H. J., et G. DECAMPS: Reflexions sur l'obésité et sur son traitement. *Scalpel (Brux.)* **109**, 641—658 (1956).
- FLOTHO, W.: Beitrag zur medikamentösen Behandlung psychischer Störungen im Rahmen der Epilepsie. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **10**, 29—32 (1958).
- FUHRMANN, W., J. ROSS u. R. MAGUN: Experimentelle Untersuchungen über die Behandlung des Status epilepticus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **172**, 325—360 (1954).
- GRAHMANN, H.: Schizoforme Psychose durch Preludin? *Arch. Toxikol.* **17**, 268 bis 272 (1959).
- GREVILLE, G. D., and M. E. HEPPENSTALL: In J. D. N. HILL u. G. PARR, *Electroencephalography. A. Symposion of its various aspects. Chapt. VI: Pharmacology.* London: Macdonald 1950.
- HAMMERL, H., A. MOSTBECK u. O. PICHLER: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise und den Angriffspunkt des 2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazin (Preludin). *Wien. klin. Wschr.* **68**, 665—669 (1955).
- HANKE, F.: Über Erfahrungen bei der ambulanten Behandlung der Fettsucht mit Preludin. *Ärzt. Sammelbl.* **44**, 119 (1955).
- HENNEMANN, G.: Therapeutische Erfahrungen mit einem Oxazinabkömmling in der inneren Medizin. *Landarzt* **31**, 823—825 (1955).
- HENZE, R.: Erfahrungen mit Preludin bei der ambulanten und stationären Behandlung Schädelverletzter. *Fortschr. Med.* **75**, 49—50 (1957).
- HERMANN, E.: Das Fettsuchtproblem in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Zbl. Gynäk.* **77**, 1—7 (1955).
- HÖCHT, H.: Klinische Untersuchungen über Preludin. *Ther. d. Gegenw.* **94**, 167—170 (1953).
- HOLLE, F., u. E. KLINKENBORG: Klinisch-chirurgische Erfahrungen mit Preludin. *Dtsch. med. J.* **6**, 120—121 (1955).

- HOLT, J. O. S.: Treatment of obese patients with phenmetrazine (Preludin). *Dallas med. J.* **42**, 497—499 (1956).
- KÖNIG, P.: Behandlung der Fettleibigkeit bei Beinamputierten. *Ärzt. Prax.* **7**, 2—3 (1955).
- KUJAT, R., u. H. MÜHL: Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Tenazität der Aufmerksamkeit durch Coffein und Preludin. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **7**, 247—250 (1955).
- LACHNIT, V., u. R. HÖFER: Zur medikamentösen Entfettung. *Wien. med. Wschr.* **105**, 109—110 (1955).
- LENNARTZ, H., u. G. MAAS: Behandlung hirnnorganischer Erkrankungen mit Preludin. *Medizinische* **1955**, 1086—1089.
- LENNOX, M. A., Th. C. RUCH and B. GUTERMANN: The effect of benzedrine on the postelectroshock-EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **3**, 63—69 (1951).
- LEVI, P. G., et L. SINISI: Studio clinico elettroencefalografico et elettrocardiografico di un nuovo farmacopsicomimetico l'estere metilico dell'acido fenil-piperidil-2-acetico (Ritalin). *Riv. sper. Freniat.* **82**, 205 (1958). *Ref. Lit.-Rev. Ciba* **3**, 75 (1958).
- LIENERT, G.: Über die Wirkung eines Oxazinderivates, des 2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazin-hydrochlorid auf die psychische Leistungsfähigkeit. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **6**, 237 (1954).
- MUNOZ, M. F.: Tratamiento de la diabetes insipida con 2-fenil-3-metil-tetrahydro-1,4-oxacina. *Rev. ibér. Endocr.* **3**, 85—88 (1956).
- NATENSHON, A. L.: Clinical evaluation of a new anorexic agent, Phenmetrazine Hydrochloride (Preludin). *Amer. Practit.* **7**, 1456—1458 (1956).
- NOLL, H.: Zur Unterstützung der orthopädischen Übungsbehandlung mit Preludin. *Münch. med. Wschr.* **98**, 165—167 (1956).
- PAUL, K., u. L. KRONBERGER: Über die Verwendung von Preludin bei chirurgischen Erkrankungen. *Klin. Med.* **11**, 209—211 (1956).
- PETRILOWITSCH, N.: Über den Indikationsbereich des Preludin in der Neurologie und Psychiatrie. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **7**, 303 (1955).
- PFLANZ, M.: Weitere Untersuchung zur pharmakologischen Beeinflussung der kleinsten Zeiteinheit („Moment“) der optischen Wahrnehmung. *Klin. Wschr.* **32**, 704—705 (1954).
- RENDE, W.: Preludin, ein wirksames Adjuvans bei der Entfettungsbehandlung. *Med. Mschr.* **10**, 786—788 (1956).
- ROSTALSKI, M.: Fortschritte in der Behandlung der Fettsucht. *Medizinische* **1954**, 1110—1112.
- RUBIN, M. A., W. MALAMUD and J. M. HOPE: The electroencephalogram and psychopathological manifestations in schizophrenia as influenced by drugs. *Psychosom. Med.* **4**, 355—361 (1942).
- RUTENFRAZ, J., u. G. JANSEN: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen einiger Pharmaca auf die Mehrfachfähigkeit. *Int. Z. angew. Physiol.* **17**, 1—27 (1958).
- SAUR, K.: Preludin bei der Behandlung inoperabler Krebskranker. *Münch. med. Wschr.* **97**, 366—367 (1955).
- SCHIEFFLER, H.: Preludin bei der Behandlung der Adipositas beim Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 939—940 (1956).
- SERCL, M., L. ZDRAHAL und O. JAROS: Electroencephalographic changes after hyperventilation and psychoton (benzedrine sulphate) in epileptics. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 69—72 (1952).

- SPIEGELBERG, U.: Klinisch-psychiatrische Erfahrungen mit einem neuen antriebssteigernden Präparat: 2-Phenyl-3-methyltetrahydro-1,4-oxazinhydrochlorid. *Nervenarzt* **25**, 276—283 (1954).
- STEIN, H.: Unterstützende Behandlung postoperativer Krankheitszustände mit Preludin. *Chirurg* **26**, 494—495 (1955).
- STÖCKER, E.: Fragliche akute tödliche Vergiftung durch Preludin bei einer Rauschgiftsüchtigen. *Arch. Toxikol.* **16**, 152—157 (1956).
- VIZIOLI, R.: The action of benzedrine sulfate on perifocal wares intracranial tumor. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **6**, 533 (1954).
- WEINLAND, W., u. E. KRÖBER: Elektroencephalographische Untersuchungen über die Wirkung von Weckaminen (Isophen, Pervitin) bei Epileptikern. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **184**, 226 (1950).
- WELLER, O.: Behandlung der „Dystrophia adiposogenitalis der Pubertätszeit“ *Thor. d. Gegenw.* **95**, 297—300 (1956).

Dozent Dr. H. J. BOCHNIK und Dr. U. SPIEGELBERG,
Psychiatrische und Nerven-Poliklinik Martinstraße 52, Hamburg 20

Aus der Universitäts-Nervenklinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. KRANZ)

Klinische Ergebnisse und psychopathologische Wirkungsformen der Therapie mit Monoaminoxydaseinhibitoren *

Von

K. HEINRICH und N. PETRILOWITSCH

(Eingegangen am 31. Mai 1960)

Erst seit kurzem stehen der psychiatrischen Klinik Substanzen zur Verfügung, die die Pharmakotherapie bestimmter depressiver Zustände in einem Umfang erlauben, wie dies etwa bei der Behandlung schizophrener Psychosen mit Phenothiazinderivaten und Rauwolfiaalkaloiden schon seit 1952 bzw. 1954 möglich ist. Zwar lassen sich auch mit Phenothiazinpräparaten, z.B. mit Chlorpromazin, endogene Depressionen günstig beeinflussen, die erzielten Besserungen sind jedoch häufig instabil. Die Ergebnisse der elektrischen Heilkrampfbehandlung (EKB) sind bei Depressionen hinsichtlich der erforderlichen Behandlungsdauer und der Remissionsstabilität den mit diesen Mitteln erreichten Erfolgen im allgemeinen deutlich überlegen. Darüber hinaus müssen die Rauwolfiaalkaloide und eine Reihe von Phenothiazinabkömmlingen bei depressiven Syndromen als kontraindiziert angesehen werden, da diese Präparate bei solchen Zustandsbildern nicht ganz selten verschlimmernd wirken. Seit den ersten Erfahrungen mit den auf den Aminstoffwechsel einwirkenden Hydrazinkörpern von der Art des Isoniazid¹ und Iproniazid² beanspruchen diese Verbindungen in besonderem Maße das Interesse der psychiatrischen Klinik. Umfassendere Berichte liegen z.Z. lediglich über das Iproniazid vor. Das Präparat hat sich vor allem bei endogenen Depressionen vom gehemmten vitalen Typ als therapeutisch wirksam erwiesen, ist jedoch nicht frei von gelegentlich störenden, hin und wieder auch bedenklichen körperlichen Begleiteffekten (CRANE, MAURER, LOOMER, SAUNDERS und KLINE, HOHEISEL, VOELKEL, TAUBER).

Die Entwicklung und klinische Prüfung weiterer Verbindungen von verwandter chemischer Struktur und ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften hat deshalb in der Pharmakopsychiatrie verbreitete Aufmerksamkeit gefunden.

* Erweiterte Fassung eines anlässlich des Symposions der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie vom 30. 4. bis 1. 5. 60 in Nürnberg gehaltenen Vortrags.

¹ Rimifon, Neoteben. ² Marsilid

Bei unseren im folgenden dargestellten therapeutischen Versuchen mit den Monoaminoxidasehemmern Nialamid¹, Serin-isopropyl-hydrazid (SIH)² und Isocarboxazid³ sahen wir die Richtung unserer psychopathologischen Fragestellung durch die gegebenen psychopathologischen Syndrome vorgezeichnet. Ziel der Untersuchungen war die Klärung der klinisch-therapeutischen Bedingungen und der psychopathologischen Modifizierungen, unter welchen Symptome und nosologische Krankheitsentitäten günstig beeinflußt bzw. zum Abklingen gebracht werden könnten. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, inwieweit die neuen Hydrazinkörper die schon von älteren Verbindungen dieser Stoffgruppe (Isoniazid, Iproniazid) bekannte Fähigkeit der Provokation schizophrener Symptomatik (Wahnphänomene, Sinnestäuschungen) besitzen.

Methodik

Niamid, SIH und Marplan wurden bei 81 Patientinnen auf Stationen der geschlossenen psychiatrischen Abteilung angewandt. Die pharmakotherapeutisch zu beeinflussenden Zustandsbilder waren nosologisch uneinheitlich, sämtlich jedoch gekennzeichnet durch eine ausgeprägte depressive Symptomatik. Die Medikamente wurden ausschließlich peroral verabreicht, Niamid in Tabletten zu je 25 mg, SIH und Marplan in Tabletten zu je 10 mg. Die Einnahme der Mittel erfolgte zwischen 8⁰⁰ und 16⁰⁰ Uhr in 3—4 Einzelgaben, auf eine spätere Austeilung wurde verzichtet, um pharmakogene nächtliche Schlafstörungen nach Möglichkeit zu vermeiden. Die größten Einzeldosen betrugen jeweils 100 mg Niamid, 30 mg SIH und 40 mg Marplan. Als Schlafmittel verabreichten wir bei Bedarf 1—2 Tabletten Doroma, bei schwereren Schlafstörungen eine Kombination von maximal 0,2 Luminal und je 25 mg Promethazin und Chlorpromazin.

Die Therapie vollzog sich für die depressiven Kranken in demselben äußeren Rahmen wie für die gleichzeitig auf denselben Stationen behandelten anderen Patientinnen. Es wurde sorgfältig vermieden, bei den Behandelten besondere Erwartungen gegenüber der neuen therapeutischen Methode wachzurufen. Aktive psychotherapeutische Beeinflussungen unterblieben, um die Zahl der den psychischen Zustand modifizierenden nichtpharmakologischen Faktoren gering zu halten.

Die bei der Klinikaufnahme erhobenen internistischen und neurologischen Befunde wurden wöchentlich unter Einschluß der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, des Blut- und Urinstatus überprüft; Puls und Temperatur wurden täglich zweimal, der Blutdruck in zweitägigen Abständen, die orthostatischen Kreislaufregulationen zweimal in der

¹ Niamid (Pfizer). ² Ro 4—1038 (Hoffmann — La Roche). ³ Marplan (Hoffmann — La Roche)

Woche („Stehversuch“) kontrolliert. In 14tägigen Abständen wurden Serumlabilitätstests (Takata-Ara, Weltmann, Thymol-Test) durchgeführt, in 60 Fällen wurde vor Beginn der Behandlung und danach in 3wöchigen Abständen Blutungs- und Gerinnungszeit bestimmt. Diese Aufzählung berücksichtigt lediglich unabhängig von gegebenenfalls auftretenden Komplikationen angestellte Routineuntersuchungen. Die auf die Monominoxidasehemmerapplikation zurückzuführenden Störungen der Erythropoese und der Kreislaufregulationen machten tägliche Blutbildkontrollen bzw. „Stehversuche“ erforderlich.

Der psychische Befund und seine Veränderungen wurden in täglich wiederholten Explorationen der Patientinnen durch die Versuchsleiter festgehalten. Unabhängig davon zeichnete das Pflegepersonal täglich die ihm zugänglichen Erlebens- und Verhaltensweisen der Kranken auf. Wir bemühten uns von Anfang an um die gleichzeitige Berücksichtigung von nosologischen Einteilungsprinzipien und Zielsymptomen im Sinne der „doppelten Buchführung“ FREYHANS.

Klinische Ergebnisse

1. Niamid

Therapeutische Effekte. Mit diesem Präparat wurden 32 Patientinnen behandelt. Unter klinisch-systematischen Gesichtspunkten handelte es sich um

- 23 vitale endogene Depressionen,
 - 1 schwere Schulddepression,
 - 2 Fälle von reaktiver depressiver Verstimmung,
 - 4 paranoide Schizophrenien,
 - 1 paranoische Entwicklung,
 - 1 Fall einer depressiv verstimmtten geltungsbedürftig-pseudologistischen Persönlichkeit.

Vor allem die durch leibnah erlebte Traurigkeit, affektive Erstarrung, psychische und motorische Hemmungserscheinungen, allgemeine Leistungsinsuffizienz, Schlaf- und Appetitlosigkeit, regelmäßige Tagesschwankungen von Stimmungslage und Befindlichkeit gekennzeichneten *vitalen endogenen Depressionen* sprachen recht gut auf die Niamidbehandlung an. In 10 von 23 Fällen klangen die depressiven Phasen unter der Pharmakotherapie allein völlig ab. Die bis zur Vollremission erforderliche Zeit betrug im Durchschnitt 29 Tage. Die kürzeste Behandlungszeit bis zur psychischen Normalisierung erstreckte sich über 15 Tage, die längste über 47 Tage. Die ersten objektiven und subjektiven Erscheinungen der Besserung waren im Mittel etwa am 12. Behandlungstage festzustellen, manchmal schon innerhalb der ersten Behandlungswoche. Hinsichtlich des Wirkungseintrittes werden auch von ALANEN und

TOIVAKKA, NISTRI und SGAMBATI, VAN HERCK, HACQUARD und BALAND u. a. ähnliche Angaben gemacht. Je einmal war in unseren Fällen erst nach 4- bzw. 6wöchiger Therapie eine Verringerung der psychotischen Symptome zu bemerken.

Bei 9 Kranken (s. weiter unten) wurde zusätzlich die EKB angewandt. In 3 weiteren Fällen veranlaßten Komplikationen den vorzeitigen Abbruch der Niamidbehandlung (Zunahme schon vorher bestehender Agitation bei einer 48jährigen Frau, deren cyclothyme Depression durch eine Hirnatrophie kompliziert war, schwere orthostatische Hypotonie, akute Subarachnoidalblutung).

Es fiel auf, daß bei solchen Cyclothymen, deren frühere Phasen durch die EKB oder durch andere psychotrope Substanzen in kurzer Zeit günstig beeinflußt werden konnten, auch die Niamidapplikation rasch zum Erfolg führte. Umgekehrt erwiesen sich anamnestiche Angaben über erhöhte Resistenz früherer Phasen gegenüber den älteren Behandlungsverfahren nicht selten als brauchbare Hinweise auf den auch für die Niamidtherapie zu erwartenden überdurchschnittlichen Zeitaufwand.

Die bei vitalen endogenen Depressionen angewandten Tagesdosen betrugen im Durchschnitt 250 mg, als niedrigste Dosierung gaben wir 100 mg täglich, als höchste 450 mg täglich.

In charakteristischer, immer wieder zu beobachtender Weise trat in den günstig ansprechenden Fällen unter der Einwirkung des Mittels als erstes Zeichen der Besserung eine Aufhellung der vitalen Traurigkeit ein. Die Kranken, die vorher teilnahmslos, gehemmt und erstarrt mit tieftraurigem Gesichtsausdruck im Bett gelegen und auf entsprechende Fragen in eintöniger Weise ihre Klagen über die völlige Hoffnungslosigkeit ihres Zustandes vorgebracht hatten, lebten auf, Mimik und Gestik lösten sich, das quälende Druckgefühl auf der Brust oder im Kopf verschwand. Die Patienten lächelten wieder, nahmen Anteil an der Umgebung und begannen sich aktiv mit ihr auseinanderzusetzen. Der Appetit kehrte wieder, häufig besserte sich gleichzeitig auch der Nachtschlaf. In manchen Fällen erwies sich allerdings gerade die Schlafstörung als außerordentlich hartnäckig und klang erst nach wochenlanger Behandlung als letztes Symptom der im übrigen bereits remittierten depressiven Phase ab. Davon abgesehen stellten sich die geschilderten Veränderungen jeweils zur gleichen Zeit ein, eine Dissoziation der Therapiewirkung im Sinne eines früheren Auftretens der Antriebssteigerung und der erst danach zu bemerkenden Stimmungsbesserung konnten wir im Unterschied zu den von VOELKEL bei der Marsilidanwendung gemachten Beobachtungen nicht feststellen. Tagesschwankungen im Befinden wurden durch die Therapie zunächst insofern verdeutlicht, als die Kranken unter Niamid in der zweiten Tageshälfte nicht selten psychisch völlig unauffällig waren, während die psychotische Symptomatik

morgens noch nachzuweisen war. Die endogene Steigerung des vitalen Tonus schafft der pharmakologischen Einwirkung vorübergehend gleichsam ein erhöhtes energetisches Ausgangsniveau, wobei sich offenbar diese wellenförmige spontane Tonisierung dem Therapieeffekt mit dem Ergebnis der intermittierenden psychischen Normalisierung addiert.

Hatte sich nach 5-6 Wochen nur eine geringfügige Besserung eingestellt oder war eine anfängliche Erleichterung stationär geblieben, führten wir zusätzlich eine EKB durch. Unter der kombinierten Therapie remittierten von den 9 Patienten 4 Fälle völlig, 2 zum Teil, 3 blieben unbeeinflusst. Unsere Erfahrungen sind nicht geeignet, sicheren Aufschluß darüber zu geben, ob durch Niamid Elektroschocks „eingespart“ werden können, da die kombiniert behandelten Fälle fast ausschließlich nach ihrer Therapieresistenz ausgelesen sind und nicht von vornherein mit beiden Methoden gleichzeitig behandelt wurden. Einzelbeobachtungen weisen jedoch darauf hin, daß sich Niamid- und Elektroschockwirkung addieren.

Eine Beeinflussung der postkonvulsiven apnoischen Phase durch das Präparat war nicht ersichtlich. Kreislaufbeeinträchtigungen unmittelbar nach dem Krampf waren unter Niamid nicht nachzuweisen. Eine Krampfschwellenerhöhung stellten wir nicht fest.

Bei einer durch *Schuld- und Verarmungsinhalte* völlig beherrschten cyclothymen Depression einer 59jährigen Frau wandten wir nach 26tägiger Therapie mit Niamid allein ebenfalls zusätzlich die EKB an, nachdem die Pharmakotherapie keine wesentliche Besserung des Zustandsbildes ergeben hatte. Erscheinungen des vitalen Darniederliegens, die der Niamidwirkung Angriffspunkte hätten bieten können, waren hier nicht vorhanden.

Reaktive Depressionen sprachen dann auf die Niamidtherapie günstig an, wenn sie durch das Hinzutreten von Vitalstörungen wie leibnah erlebte Traurigkeit, Hemmung, Oppressionsgefühl, Schlaf- und Appetitbeeinträchtigung intensiviert wurden. Über dieselbe Erfahrung berichtet auch PIMENTEL NEVES. Wir konnten 2 derartige Fälle beobachten.

Bei einer 38jährigen Frau, die infolge der ehelichen Untreue ihres Mannes depressiv geworden war und bei der Aufnahme in die Klinik das Bild einer gehemmten vitalen Depression bot, trat am 25. Tag der Niamidbehandlung (täglich 450 mg) eine deutliche Besserung ein. Die Patientin wurde affektiv aufgelockerter, kontaktbereiter, ohne daß eine insgesamt 6wöchige Niamidmedikation ihren psychischen Zustand hätte normalisieren können. Erst auf die Nachricht, daß der Ehemann den Sohn mißhandele, wurde die bisher noch immer deprimierte und gehemmte Frau plötzlich energisch und zielbewußt, die vorhergegangene Traurigkeit war schlagartig verschwunden und machte einer kämpferischen Einstellung Platz. Die Patientin verließ die Klinik und zeigte sich zu Hause ihren recht schwierigen Problemen¹ durchaus gewachsen.

¹ Unter einer Erhaltungsmedikation von 75 mg Niamid täglich.

Die vitale Auflockerung durch die Pharmakotherapie hat hier möglicherweise die Voraussetzung dafür geschaffen, daß sich der jäh geweckte mütterliche Schutzinstinkt in zielfestem, entschlossenem Handeln realisieren konnte.

Eine 53jährige Patientin hatte auf das ehewidrige Verhalten ihres Mannes ebenfalls mit einer traurigen Verstimmung reagiert, die durch die Auswanderungsabsichten der Tochter noch verstärkt wurde. Die Patientin hatte von jeher zu psychasthenischen Verhaltensweisen mit demonstrativem Akzent geneigt. Ihr jetziger Verstimmungszustand imponierte in der Klinik als vital depressives Syndrom, das sich unter der Niamidtherapie (täglich 100 mg) insoweit zurückbildete, als die Vitalstörungen abklangen. Die psychasthenischen Persönlichkeitszüge stellten sich danach jedoch gewissermaßen „rein“ dar und konnten durch das Mittel nicht beeinflußt werden. Auch die später durchgeführte EKB (8 Elektroschocks) änderte nichts mehr.

Die schon von anderen Monoaminoxidasehemmern bekannte Eigenschaft, latente paranoide bzw. halluzinatorische Symptome zu provozieren, kommt auch dem Niamid zu. Dies zeigte sich in 2 von 4 Fällen depressiv gefärbter *Schizophrenien*, die mit täglich 200 mg bzw. 350 mg des Mittels behandelt wurden. Bei einer 27jährigen Patientin, die, wie sich erst später herausstellte, vor Jahren schon einmal einen Schub einer paranoiden Schizophrenie durchgemacht hatte, war es im unmittelbaren Anschluß an eine Liebesenttäuschung zu einer einfühlbar erscheinenden depressiven Verstimmung gekommen. In der Klinik bot sich zunächst das Bild einer vitalen Depression. Am 3. Tag der Niamidapplikation stellten sich Wahnstimmung, Beeinträchtigungserlebnisse, Gespanntheit und schließlich heftige Erregung ein, wodurch die zweifelsfreie diagnostische Zuordnung des Syndroms möglich wurde.

Im Falle einer 34jährigen Frau, die 3 Monate vor der Aufnahme in die Klinik mit den Erscheinungen einer ausgeprägten vitalen Depression mit unbegründeter trauriger Verstimmung, Antriebshemmung, Schlaf- und Appetitlosigkeit, allgemeiner Mattigkeit, Schuld- und Verkleinerungsideen erkrankt war und einen Suicidversuch mit Bleiarsen unternommen hatte, traten nach 16 Tagen der Niamidbehandlung (täglich 200—350 mg) Wahneinfälle auf, die sich vor allem auf den vermeintlichen Verdacht der Ärzte bezogen, daß ihr Ehemann sie vergiftet habe. Die Patientin geriet in eine Wahnstimmung, die ganze Umgebung schien ihr verändert, sie verkannte Abbildungen bekannter Persönlichkeiten in illustrierten Zeitschriften als ihre eigenen und die ihres Mannes und wurde ratlos und gespannt. Auch hier ermöglichte die Symptomprovokation die Diagnose.

Eine derartige Aktivierung schizophrener Psychosen kommt unter Niamid sowohl nach eigenen wie auch nach den Beobachtungen anderer Autoren (DAVIES, NISTRI und SGAMBATI) nicht regelmäßig zustande. Wir verfügen über 2 entsprechende Beobachtungen, einmal betrug die Dauer der Niamidapplikation allerdings nur 8 Tage. Die wahnähnlichen Befürchtungen einer 39jährigen Frau, bei der über ein Jahr vor der

Klinikaufnahme eine *wahnhafte Entwicklung* eingesetzt hatte, klangen nach einwöchiger Niamidbehandlung (100 mg täglich) ohne psychotherapeutische Maßnahmen ab.

Die Patientin hatte geglaubt, an Gonorrhoe und M. Bechterew erkrankt zu sein, nachdem sie einen populär-medizinischen Aufsatz über die häufige Kombination beider Krankheiten gelesen hatte und kurz vorher auf eine leichte Osteochondrose der Wirbelsäule zu beziehende Rückenschmerzen gehabt hatte. Die Gedankenverbindung M. Bechterew — „Tripper“ hatte sich ihr eingestellt, weil sie mit 19 Jahren einen offenbar unspezifischen genitalen Fluor gehabt hatte, den sie jetzt rückblickend als gonorrhöisch ansah. Seit einigen Monaten hatte sie sich schließlich von Polizisten beobachtet gewöhnt, außerdem hatte sie den Eindruck gehabt, daß fremde Menschen sie auf der Straße höhnisch und verächtlich ansahen. Die Stimmung der Patientin war infolge dieser Befürchtungen hochgradig depressiv gewesen, ihre Klagen über Mattigkeit, Energieverlust, allgemeine Leistungsfähigkeit, Schlaf- und Appetitlosigkeit wiesen auf eine gleichzeitig bestehende Senkung des vitalen Tonus hin.

Eine pseudologistische, infolge selbstverschuldeter situativer Schwierigkeiten depressiv verstimmte, allerdings nicht an Vitalstörungen leidende *Psychopathin* wurde ohne wahrnehmbares Ergebnis 18 Tage mit 300 mg Niamid täglich behandelt. Die Verhaltensweisen der Patientin hatten zunächst an eine paranoide Psychose denken lassen, so daß das Mittel gegeben worden war, um gegebenenfalls eine Provokation bisher latenter psychotischer Erscheinungen hervorzurufen.

Körperliche Begleiteffekte. Bei 10 von 32 mit dem Mittel behandelten Patientinnen kam es zu leichten *orthostatischen Dysregulationen*, die sich in kurzen Schwindelzuständen, vor allem beim morgendlichen Aufstehen, äußerten. Die Blutdruckwerte sanken beim Stehversuch im Durchschnitt systolisch um 10–20 mm Hg, diastolisch um 10 mm Hg ab. In 3 anderen Fällen war die orthostatische Hypotonie ausgeprägter, es traten Kopfschmerzen, heftigere Schwindelanfälle auf, eine Patientin stürzte bei einem solchen Zustand zu Boden. Eine 70 Jahre alte Frau in schlechtem Allgemeinzustand (Herzinsuffizienz, Kreislauf labilität) reagierte auf die Niamidbehandlung mit wiederholten Kollapszuständen. Der Blutdruck war in Ruhe von 140/85 mm Hg bei der Klinikaufnahme auf 80/55 mm Hg unter Niamid abgesunken, die Therapie mußte abgebrochen werden. Nur 3 dieser insgesamt 13 Kranken hatten Tagesdosen von 100 mg erhalten, die übrigen hatten täglich mindestens 200 mg Niamid eingenommen. Beeinträchtigungen der *Erythro- oder Leukopoese* waren bei den mit dem Präparat behandelten Patienten nicht festzustellen. Die *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* wurde nicht beschleunigt, die *Serumlabilitätstests* hatten normale Ergebnisse. *Blutungs- und Gerinnungszeit* waren stets regelrecht. Die Resultate der routinemäßigen *Urinuntersuchungen* waren unauffällig.

Bei einer 63jährigen Frau trat am 20. Tag der Niamidbehandlung (täglich 300 mg) eine akute Subarachnoidalblutung auf, die wohl nicht mit der Medikation in Zusammenhang gebracht werden kann. Wie in allen anderen untersuchten Fällen war auch hier eine erhöhte Blutungs-

diathese nicht nachzuweisen. Die schon vor der medikamentösen Behandlung bestehende Hypotonie (RR 100/75 mm Hg) blieb unter Niamid unverändert.

2. Serin-isopropyl-hydrazid

Therapeutische Effekte. Das Präparat (Versuchsbezeichnung Ro 4-1038) wurde bei 20 depressiven Patientinnen geprüft. Über Methodik und Ergebnisse wurde an anderer Stelle bereits eingehend berichtet (HEINRICH). Soweit dies zu einem Vergleich der psychiatrisch relevanten Eigenschaft des Mittels mit denen des Niamid und des Marplan notwendig ist, sollen diese Erfahrungen hier kurz referiert werden.

Bei den mit SIH behandelten Kranken handelte es sich um 18 Fälle von endogenen bzw. cyclothymen Depressionen, zweimal war die depressive Verstimmung als Reaktion auf lebensgeschichtliche Konflikte aufzufassen. Bei allen Patientinnen bestanden ausgeprägte Vitalstörungen.

a) In 10 Fällen (8 endogene, 2 reaktive Depressionen) führten wir eine SIH-„Stoßtherapie“ durch, bei der wir im allgemeinen 3–4mal hintereinander in Abständen von 2–8 Tagen je 3 Tage lang täglich 150 mg des Mittels peroral verabreichten.

Bei einer schwer gehemmten vitalen Depression trat nach 3 SIH-„Stößen“ völlige Remission ein. Bei einer anderen Kranken mit einer hypochondrisch gefärbten endogen-depressiven Phase klang die psychotische Symptomatik nach dem 2. SIH-Stoß bis auf die hartnäckig persistierende, durch das objektive Befinden nicht gerechtfertigte Zuwendung auf die Darmfunktion ab. Die durch anankastische Züge komplizierte endogen-depressive Verstimmung einer weiteren Kranken machte jeweils in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation des Mittels einer geradezu hypomanischen Stimmung Platz. Nach der Unterbrechung der Medikation stellte sich der frühere psychotische Zustand immer wieder her.

In den restlichen 7 Fällen, die mit intermittierenden Dosen behandelt worden waren, war ein verwertbarer therapeutischer Effekt nicht zu erkennen.

b) In 10 weiteren Fällen, bei denen wir kontinuierliche SIH-Behandlungen von 2–8 Wochen Dauer mit Tagesdosen zwischen 50 mg und 150 mg durchführten, waren die Ergebnisse günstiger. Bei 4 Patientinnen mit endogen-depressiven Phasen, die durch ausgeprägte Vitalstörungen charakterisiert waren, trat innerhalb von 4 Wochen völlige Remission ein. Bei 4 weiteren Kranken, die zu derselben psychopathologischen Gruppe gehörten und bei denen die psychomotorischen Hemmungserscheinungen bzw. die Vitalstörungen besonders hochgradig waren, kam es unter der Behandlung innerhalb von $2\frac{1}{2}$ –6 Wochen zu einer

erheblichen Besserung, die vor allem die vitale Symptomatik betraf. Die bei 3 dieser Kranken zusätzlich ohne Komplikationen durchgeführte EKB führte jeweils rasch zum völligen Abklingen der Depression, wobei sich das psychotische Symptomengefüge als durch die medikamentöse Therapie bereits merkbar gelockert erwies und schon nach wenigen Krämpfen zusammenbrach. Auch in diesen Fällen war der klinische Effekt des SIH eindrucksvoll.

Eine depressive Phase mit hypochondrischen Zügen bei einer 39jährigen Patientin schien nach 30tägiger SIH-Behandlung fast abgeklungen zu sein, nach dem Absetzen des Präparates kam es jedoch schnell zu einer Remanifestation der Psychose. Nur einmal war bei kontinuierlicher Applikation des Mittels (100 mg täglich, allerdings nur für 13 Tage) keine psychische Besserung erkennbar. Es handelte sich um ein ätiologisch recht vielschichtiges, psychopathologisch durch wahnhaftes Verfolgungsideen, neurologisch durch eine pneumencephalographisch festgestellte Hirnatrophie kompliziertes depressives Syndrom.

In 5 der 10 kontinuierlich behandelten Fälle war die emotional stimulierende, gegen den vitalen Untergrund der Depression gerichtete Wirkung des SIH bereits innerhalb der ersten 3 Tage der Medikation zu bemerken. Die längste Wirkungslatenz betrug bei den günstig ansprechenden Phasen 14 Tage.

Unter psychopathologischen Gesichtspunkten ergaben sich hinsichtlich der Wirkungsweise des SIH keine Unterschiede zu der des Niamid. Die Erscheinungen des vitalen Darniederliegens, die leibnah empfundene Traurigkeit, die Hemmung allen seelischen Geschehens und des Bewegungstriebes sind auch die Angriffspunkte der Wirksamkeit des SIH. Die kontinuierliche Therapie scheint uns der intermittierenden „Stoßtherapie“ nach den dargelegten Beobachtungen überlegen zu sein. Die beiden Gruppen von je 10 Patientinnen waren psychopathologisch durchaus vergleichbar. Die voneinander stark abweichenden Behandlungsergebnisse sind offensichtlich nicht auf individuelle Besonderheiten der depressiven Syndrome, sondern auf die Unterschiedlichkeit der therapeutischen Verfahren zurückzuführen.

Körperliche Begleiteffekte. Bei 3 der 10 intermittierend behandelten Patientinnen stellten sich infolge *orthostatischer Kreislaufdysregulationen* Schwindel- und Kollapszustände ein. *Blutbildveränderungen* fehlten. 9 der 10 Kranken, bei denen das Mittel kontinuierlich angewandt wurde, litten an häufigen *orthostatischen Hypotonien* erheblichen Grades. Das Ausmaß dieser Beeinträchtigungen hing von der Dosierung ab, bei einer Tagesdosis von 50 mg SIH waren sie durchweg wesentlich geringer als bei höheren Dosen. Eine 75jährige endogen-depressive Frau, bei der gleichzeitig eine cerebrale Gefäßsklerose bei Hochdruck (RR 205/100 mm Hg) bestand, wurde unter SIH-Dosen von 100 mg und 150 mg

täglich zeitlich und örtlich desorientiert und konfabulierte. Es war eine schwere orthostatische Hypotonie festzustellen, die offenbar mehrfach zu einer cerebralen Hypoxämie geführt hatte. Sowohl zentral als auch peripher angreifende Kreislaufmittel waren in diesen Fällen wirkungslos.

Bei 8 der 10 kontinuierlich mit SIH behandelten Frauen beobachteten wir *Anämien*. Der Hämoglobingehalt des Blutes und die Erythrocytenzahlen sanken im Durchschnitt um ein Fünftel der Ausgangswerte ab. Bei 2 über 70jährigen waren diese Veränderungen am schwersten. Anisocytose, Poikilocytose und basophile Tüpfelung der roten Blutkörperchen waren verschiedentlich als Zeichen der überstürzten Erythropoese festzustellen. Das *weiße Blutbild*, die *BSG* und die Ergebnisse der *Serumlabilitätstests* waren stets normal. *Blutungs-* und *Gerinnungszeit* sowie die Befunde bei der routinemäßigen *Urinuntersuchung* waren bei allen Kranken ebenfalls regelrecht.

3. Marplan

Therapeutische Effekte. Dieses Präparat wurde in 29 Fällen angewandt. Davon waren

- 16 vitale endogene Depressionen,
 - 1 vital-depressives Zustandsbild bei Sheehan-Syndrom,
 - 2 hypochondrische Depressionen,
 - 1 beginnende agitierte Depression,
 - 5 reaktive Depressionen,
 - 3 Fälle von psychischer Fehlhaltung auf konstitutionell-psychasthenischer Grundlage,
 - 1 amentielles Syndrom unklarer Ätiologie.

Die mit Niamid und SIH gemachten Erfahrungen hinsichtlich der bevorzugten Wirkung dieser Substanzen auf die Erscheinungen des vitalen Darniederliegens wiederholten sich bei der Marplananwendung. Die Behandlungszeit erstreckte sich bei den günstig reagierenden vital-depressiven Zustandsbildern auf 12—96 Tage, im Mittel betrug sie 49 Tage. Die erste vitale Auflockerung trat im Durchschnitt am 10. Behandlungstage ein, in 12 unserer 29 Fälle innerhalb der ersten Woche. Die längste Wirkungslatenz betrug 27 Tage.

Die Tageshöchstdosis war 150 mg, die niedrigsten wirksamen Tagesmengen waren 20 mg. Die Ergebnisse noch nicht abgeschlossener Versuche mit der Kombination einer Basismedikation von 50 mg täglich und intermittierenden zweitägigen „Marplan-Stößen“ von je 150 mg lassen erkennen, daß diese Methodik eine weitere Remissionsbeschleunigung erhoffen läßt.

Von 16 vitalen endogenen Depressionen klangen 10 unter der Marplantherapie allein ab, bei 3 weiteren Kranken wandten wir ohne Komplika-

tionen zusätzlich die EKB an. Die kombinierte Behandlung führte zur völligen Remission.

Bei 2 der 10 symptomfrei gewordenen Patientinnen kam es jeweils einige Tage nach der Entlassung aus der Klinik trotz fortgesetzter Erhaltungsmedikation zur Remanifestation der Psychose. Bei 2 weiteren Kranken verloren Vitalstörungen und traurige Verstimmung unter Marplan an Intensität, klangen jedoch nicht völlig ab. Vitale Traurigkeit, emotionale Erstarrung und allgemeine Leistungsunfähigkeit im Rahmen eines *Sheehan-Syndroms* bei einer 30jährigen Frau begannen sich am 11. Tag der Marplan-Behandlung (täglich 40 mg) zu verringern, bei der Entlassung nach 29tägiger Therapie waren die psychischen Störungen verschwunden. Die Ergebnislosigkeit der Medikation bei 2 endogenen Depressionen mit hypochondrischen Zügen ist unseres Erachtens mit dem Fehlen vitaler Zielsymptome in Zusammenhang zu bringen. Die mit wahnhafter Unkorrigierbarkeit vorgebrachten hypochondrischen Befürchtungen verschlimmerten sich unter der Medikation allerdings auch nicht. Diese Erfahrung, die in gleicher Weise auch für Niamid und SIH zutrif, steht in bemerkenswertem Kontrast zu der durch Monoaminoxidasehemmer herbeigeführten Provokation von paranoider Symptomatik bei Schizophrenien.

Von 5 *reaktiven Depressionen* wurde nur die mit sekundären Vitalstörungen einhergehende Verstimmung einer 54jährigen Frau durch die Marplanbehandlung zum Abklingen gebracht. Die Patientin war infolge familiärer Auseinandersetzungen in einen traurigen Verstimmungszustand geraten, in dessen Verlauf sich zusätzliche Symptome der psychomotorischen Hemmung, Müdigkeit, allgemeine Leistungsinsuffizienz, Schlaf- und Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme (10 kg) eingestellt hatten. In der Klinik konnten wir typische Tagesschwankungen der emotionalen und vitalen Befindlichkeit beobachten. Vitalstörungen und Traurigkeit begannen sich am 4. Behandlungstage (täglich 40 mg Marplan) zurückzubilden, am 20. Behandlungstage waren sämtliche psychischen Auffälligkeiten verschwunden.

Psychogene Blasenbeschwerden bzw. eine *psychogene Atmungsstörung* wurden durch Marplan nicht beeinflusst. Bei einer *psychasthenischen*, zu hypochondrischen demonstrativen Versagenszuständen neigenden 50jährigen Frau trat schon am 4. Behandlungstage (täglich 40 mg) eine deutliche vitale Tonisierung für die Dauer der Medikation ein. Die hypochondrischen Klagen wurden allerdings weiterhin unvermindert vorgetragen, offenbar in der Absicht, die von der Tochter schon seit längerem geplante Auswanderung zu verhindern.

Eine 10 Tage lang durchgeführte Therapie mit täglich 30 mg Marplan bewirkte bei einem *amentiellen Syndrom* unklarer Ätiologie keine Zustandsänderung.

Körperliche Begleiteffekte. Bei 16 von 29 Patientinnen traten unter Marplan *orthostatische Kreislaufdysregulationen* auf. Bei Tagesdosen über 50 mg waren sie wesentlich häufiger und intensiver als bei niedrigerer Dosierung. In 2 Fällen — die Kranken waren 51 bzw. 76 Jahre alt — waren nach 84- bzw. 52tägiger Marplanapplikation *anämische Veränderungen*, Poikilo- und Anisocytose sowie basophile Tüpfelung der Erythrocyten festzustellen.

Einmal trat eine *Harnverhaltung* ein, die durch Doryl jeweils durchbrochen werden konnte und nach Absetzen des Medikaments sistierte.

Eine 25jährige, vital-depressive Patientin bot am 24. Tage der Behandlung mit durchschnittlich 50 mg Marplan täglich Symptome maniformer Erregtheit. Der Zustand wirkte wie ein leichter Alkoholausbruch. 6 Tage nach dem Absetzen des Medikaments trat eine deutliche Beruhigung ein, eine gewisse Euphorie bestand jedoch noch bei der Entlassung zwei Wochen später. Zu einem ähnlichen Zustandsbild kam es bei einer 47jährigen zyklotym Depressiven am 13. Tage der Medikation (täglich 50 mg Marplan). 7 Tage nach der Unterbrechung der Marplanapplikation wurde die Patientin für einige Stunden verwirrt. Eine leichte hypomanische Verstimmung war noch 3 Wochen danach festzustellen.

Wir glauben, daß es sich bei diesen manischen Syndromen um den Ausdruck einer überschießenden, toxischen Marplanwirkung gehandelt hat und daß die zuerst beschriebene pharmakogene Psychose eine Vorstufe zu Bildern nach Art des Bonhoefferschen exogenen Reaktionstyps darstellt, während die zweite durch eine flüchtige Bewußtseinsstörung als klassische körperlich begründbare Psychose gekennzeichnet wird. Erstaunlich ist die lange Dauer der maniformenten Euphorie über den Zeitpunkt des Absetzens des Marplan hinaus.

Diskussion

Die vergleichende Analyse der klinischen Ergebnisse mit Niamid, SIH und Marplan unter psychopathologischen Gesichtspunkten ergibt zwischen den Wirkungsformen der einzelnen Verbindungen keine grundsätzlichen Unterschiede. Den untersuchten Präparaten ist die primäre Einwirkung auf die pathologisch veränderte Vitalsphäre bei nosologisch uneinheitlichen depressiven Zustandsbildern gemeinsam. Das Darniederliegen der Leibgefühle, die leibnah erlebte, häufig körperlich lokalisierbare Traurigkeit, die Hemmung aller psychischen und motorischen Abläufe mit der resultierenden Abulie, die emotionale Erstarrung, die quälende Gefühllosigkeit sind, psychopathologisch gesehen, die Angriffspunkte der medikamentösen Einwirkung. Das Vorhandensein derartiger Störungen ist offenbar die Voraussetzung des therapeutischen Effekts bei Depressionen der verschiedensten Ätiologie. Die Beeinflussung der Stimmung scheint eine Funktion der Anhebung des

vitalen Niveaus zu sein. Zwar sind Zustände von maniformem Gepräge unter der Einwirkung von Monoaminoxidasehemmern immer wieder einmal beschrieben worden — unsere eigenen entsprechenden Beobachtungen sind in der weiter oben aufgeführten Kasuistik enthalten —, jedoch ist dieser Effekt unseres Erachtens mit der klinischen Wirkung der monoaminoxidasehemmenden Hydrazinkörper bei vitalen Depressionen nicht identisch. Diese maniformen, an alkoholische Rauschzustände erinnernden Bilder treten auf, ohne daß vitale „Zielsymptome“ vorhanden sein müssen. Wir halten sie für den Ausdruck einer auf individueller Disposition beim Behandelten beruhenden toxischen Medikamentwirkung, die auf andere Weise zustande kommt als der eigentliche therapeutische Effekt bei bestimmten Depressionsformen und die, quantitativ gesteigert, zu Psychosen im Sinne des Bonhoefferschen exogenen Reaktionstyps führen kann. Die Unterscheidung solcher gelegentlich mit Wahnphänomenen und Sinnestäuschungen einhergehenden Zustandsbilder von provozierten Schizophrenien ist an Hand der bei den toxischen Hydrazinpsychosen dieses Ausmaßes in der Regel bestehenden Bewußtseinsveränderung möglich.

Der klinische Effekt der Monoaminoxidasehemmer ist durch das Fehlen einer pharmakogenen Euphorie gekennzeichnet, „strahlende Remissionen“ wie bei der EKB finden sich normalerweise nicht. Daß die traurige Verstimmung nur insoweit einer Beeinflussung durch die angewandten Hydrazinkörper unterliegt, als sie auf einer vitalen Störung als tragendem Grund ruht, wird auch am Beispiel der reaktiven Depression deutlich. Wo sich lediglich eine rein seelische Traurigkeit findet, die den vitalen Grund der Persönlichkeit unberührt läßt, ist eine therapeutische Wirkung dieser Präparate nicht nachzuweisen. Wo es dagegen zu einem sekundären Auftreten von Vitalstörungen im Verlaufe einer reaktiven Traurigkeit gekommen ist, bieten sich der Pharmakotherapie Angriffspunkte. Der Hebel wird dabei primär an einem Phänomen angesetzt, das erst sekundär entstanden ist, ein Hinweis auf die Möglichkeit der Integration verschiedener Einzelstörungen zu einem in seinem Symptomengefüge kohärenten Syndrom.

Versündigungsideen, weniger ausgeprägt auch Verarmungsängste, sind im allgemeinen unter der Therapie persistenter als die Vitalstörungen. Die Einsicht in die Unbegründetheit der vorher quälenden Verarmungsängste pflegte sich in unseren Fällen jeweils einige Tage nach der pharmakogenen vitalen Tonisierung einzustellen, wahnhafte Versündigungsgewißheit und hypochondrische Erlebnisweisen können das Zurücktreten der Vitalstörungen um 3—4 Wochen überdauern. Die übertriebene, ungerechtfertigt sorgenvolle Hinwendung auf die Darmfunktion hält nach unseren Erfahrungen gelegentlich noch 3 bis 4 Wochen nach der Remission der gesamten sonstigen Symptomatik an.

Hier ergeben sich interessante Analogien zu der mit der EKB bei cyclothymen Depressionen gemachten Erfahrung, daß auch unter der Einwirkung dieser Therapie die vitale Auflockerung dem Abklingen der depressiven Wahnsymptomatik vorausgeht (v. BAEYER). Die von diesem Autor gegebene Beschreibung der Schocktherapiewirkung, nach der diese kausal — dieser Begriff präjudiziert nicht die Gleichsetzung mit einer kausalen Therapie der Psychose — an jenen außerbewußten Apparaten angreife, die als Voraussetzungen für das Auftreten von Temperamentsregelungen und Erlebnissen zu denken seien, trifft auch für die Wirkungsweise der Monoaminoxidasehemmer zu, die ebenfalls die vitalen Erlebnisdispositionen verändern. Besonders deutlich wird dies auch am Beispiel der Symptomprovokation bei schizophrenen Psychosen, auf die weiter unten näher eingegangen wird.

Die vielfach gebrauchte Bezeichnung „antidepressiv“ trifft auf die Wirkung der Monoaminoxidasehemmer nicht zu, wenn man von den erörterten rauschartigen Zuständen absieht, die auch einmal eine nicht-vitale, rein seelische Traurigkeit ablösen können, die jedoch keinen erwünschten Behandlungseffekt darstellen. Man wird die Therapie mit diesen Substanzen schon wegen unserer Unkenntnis der den Vitalstörungen zugrunde liegenden körperlichen Vorgänge nicht als kausal bezeichnen wollen. Die Erfahrung ist außerdem nicht ganz selten, daß sich selbst nach monatelanger Behandlung mit einem Hydrazinkörper die scheinbar remittierte Depression nach dem Absetzen des Medikaments remanifestiert (mittelgebundener Effekt im Sinne v. BAEYERS). Gewisse Parallelen zu therapeutischen Verfahrensweisen in anderen Fachgebieten der Medizin, z. B. der Hormonbehandlung bei endokrinen Ausfallskrankheiten, sind nicht zu übersehen. Pharmakopsychiatrisch handelt es sich in den Fällen mit mittelgebundenem Effekt um eine *vitale Substitution*, die die kontinuierliche Zufuhr des tonisierenden und stimulierenden Stoffes voraussetzt. Praktisch scheint uns deshalb in jedem Falle eine ambulant für 2—3 Monate fortgesetzte Erhaltungsmedikation mit einem Drittel bzw. der Hälfte der klinisch verabreichten Hydrazidtagesdosis geboten zu sein. Auf diese Weise läßt sich die Gefahr von Remanifestationen und Frührezidiven verringern, allerdings nicht völlig beseitigen, da der Intensität der außerklinischen Therapie mit Monoaminoxidasehemmern durch die körperlichen Begleitwirkungen Grenzen gesetzt sind.

Die Besonderheiten der Zusammensetzung unserer Patientengruppen brachten es mit sich, daß die Provokation paranoider und halluzinatorischer Symptome bei larvierten, zunächst als vitale Depressionen verkannten, bzw. latenten schizophrenen Psychosen nur bei Kranken erfolgte, die mit Niamid behandelt wurden. Es ist jedoch nicht zweifelhaft, daß derartige Symptomprovokationen auch mit Marplan und SIH

möglich sind. Bei der Anwendung des Marsilid sind solche Effekte wiederholt, z. B. von MAURER, festgestellt worden. Wir selbst wandten Marsilid zur gezielten Symptomprovokation bei diagnostisch unklaren, auf Schizophrenie verdächtigen psychotischen Bildern an (HEINRICH). DELAY und BUISSON beschrieben das Auftreten paranoiden Merkmale bei vorher nicht manifest psychotischen Tuberkulosekranken unter Isoniazid. Die Monoaminoxydaseinhibitoren sind primär weder paranoigene noch halluzinogene Substanzen. Psychodynamisch gesehen beruht ihre Wirkung auf der Zufuhr „unspezifischer“, normalerweise nicht mit dem Vorzeichen der Gestimmtheit versehener vitaler Energie. Es hängt von den gegebenen nosologischen Voraussetzungen ab, ob es unter der Einwirkung dieser Stoffe zum Abklingen einer cyclothymen Depression oder zur Anfachung einer bis dahin larvierten Schizophrenie kommt. Im letzteren Falle wird die Produktion von Wahnsymptomatik und Sinnestäuschungen durch die pharmakogene Anhebung des vitalen Tonus angeregt bzw. ermöglicht. In Anlehnung an die von v. BAEYER und GROBE gebrauchte Formulierung von dem elektrochockbedingten „Nicht-habenkönnen oder -vollziehenkönnen“ endogen-psychotischer Erlebnisse, Akte, Einstellungen haben wir von einem hydrazidbedingten „Habenkönnen“ bestimmter Symptome gesprochen. Die von KALINOWSKY und HOCH beschriebene Aktivierung schizophrener, möglicherweise zunächst als Depressionen imponierender Prozesse durch die EKB, von v. BAEYER als enthüllende Symptomzunahme bezeichnet, stellt eine weitere bemerkenswerte Entsprechung von Monoaminoxydasehemmer- und EKB-Wirkung dar.

Die erwähnte Beeinflussung der Erlebnisdispositionen durch Hydrazinkörper im Sinne der Anhebung des vitalen Potentials muß möglicherweise auch für das berichtete rasche, völlig unerwartete Abklingen einer paranoischen Entwicklung unter Niamid verantwortlich gemacht werden. Das Vorhandensein eines vitalen Tonusdefizits als Zielphänomen der medikamentösen Einwirkung könnte in Analogie zu den — zahlenmäßig allerdings relevanteren — Ergebnissen der Monoaminoxydasehemmertherapie bei vitalen reaktiven Depressionen als Erklärung für den günstigen pharmakotherapeutischen Effekt dienen. Durch die Beseitigung der zum tragenden Grund gewordenen, wiewohl erst sekundär aufgetretenen Vitalstörung wäre danach Symptomengefüge mit dem Ergebnis der Normalisierung der psychischen Befindlichkeit und der Erlebnisweisen gesprengt worden. Daß die Monoaminoxydaseinhibitoren schizophrene Wahnsymptomatik provozieren können, müßte nicht gegen die Annahme der indirekten, unter bestimmten Voraussetzungen über die Vitalsphäre wirkenden therapeutischen Beeinflussung paranoischer Entwicklungen sprechen, sondern würde nur die ungeachtet möglicher phänomenologischer Ähnlichkeiten bestehende nosologische Verschiedenheit beider Wahnformen unterstreichen.

Summary

81 female patients suffering from nosologically unhomogeneous depressive syndromes were treated with the monoaminoxidase-inhibitors Niamid (32 cases), Serin-isopropyl-hydrazid (20 cases) and Marplan (29 cases). Both Niamid and Marplan proved to be clinically valuable preparations with sufficient compatibility and identical indications. The therapeutical effects of 150 mg Niamid p.d. were comparable with those of 50 mg Marplan p.d. SIH was therapeutically efficient, too, but produced considerable orthostatic hypotonia and impairment of erythropoiesis. All preparations had in common the effect on the pathologically changed vital sphere. They increased the vital potential. A therapeutical effect in depressive syndromes could be noticed only when there was a decrease of vital tonus. In analogy to similar experiences with EST it was possible to provoke paranoid symptoms in „hidden“ cases of schizophrenia which first seemed to be vital endogenous depressions. Thus the nosological position of those syndromes could be made evident. There could be observed another analogy between the effects of EST and the treatment with MAO-inhibitors: with both methods the vital improvement is prior to the remission of depressive delusional symptoms (feeling of guilt, fear of impoverishment, hypochondria).

Literatur

- ALANEN, Y. O., and E. TOIVAKKA: Nialamide in cases of depression and allied states. *J. Soc. ci. med. Lisboa* **123** (Suppl.), 173—176 (1959).
- BAEYER, W. v.: Die moderne psychiatrische Schockbehandlung, 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1951.
- BAEYER, W. v.: Über die Prinzipien der körperlichen Behandlung seelischer Störungen. *Nervenarzt* **30**, 1—5 (1959).
- BAEYER, W. v., u. W. GROBE: Psychopathologische Erfahrungen mit der Elektrokrampfmethode. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **118**, 163—233 (1948).
- CRANE, G. E.: The psychiatric side-effects of iproniazid. *Amer. J. Psychiat.* **112**, 494—501 (1955).
- DAVIES, B. E.: A pilot study of nialamide at Cambridge. *J. Soc. ci. med. Lisboa* **123** (Suppl.) 163—172 (1959).
- DELAY, J., et J.-F. BUISSON: Psychic action of isoniazid in the treatment of depressive states. *J. clin. exp. Psychopath.* **19**, 51—55 (1958).
- FREYHAN, F. A.: Psychomotilität, extra-pyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. *Nervenarzt* **28**, 504—509 (1957).
- HACQUARD, M., and P. BALLAND: Therapeutic effect of nialamide in clinical experimentation. *J. Soc. ci. med. Lisboa* **123** (Suppl.), 230—234 (1959).
- HEINRICH, K.: Erfahrungen bei der Behandlung depressiver Zustände mit Serin-isopropyl-hydrazid. (Erscheint in *Psychiat. Neurol.*)
- HEINRICH, K.: Die gezielte Symptomprovokation mit monoaminoxidasehemmenden Substanzen in Diagnostik und Therapie schizophrener Psychosen. (Erscheint im *Nervenarzt.*)
- HERCK, J. VAN: Clinical experiences with nialamide. *J. Soc. ci. med. Lisboa* **123** (Suppl.), 197—199 (1959).

- HOHEISEL, H. P.: Die Behandlung psychischer Antriebsstörungen mit Marsilid. *Medizinische* 12, 537—539 (1959).
- LOOMER, H. P., J. C. SAUNDERS and N. S. KLINE: A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiat. Res. Rep.* 8, 129—141 (1958).
- MAURER, H.: Therapeutische Erfahrungen mit Iproniazid (Marsilid „Roche“) an einem psychiatrischen Krankengut. *Schweiz. med. Wschr.* 1958, 617—622.
- NISTRI, M., and M. SGAMBATI: Clinical evaluation of nialamide in psychiatry. *J. Soc. ci. med. Lisboa* 123 (Suppl.), 157—162 (1959).
- PIMENTEL NEVES, F. S.: Nialamide in depressive syndromes. *J. Soc. ci. med. Lisboa* 123 (Suppl.), 204—209 (1959).
- TAUBER, C. G.: Marsilid in der Behandlung depressiver Zustände. *Praxis* 1959, 489—494, 508—511.
- VOELKEL, A.: Die Behandlung psychomotorischer Hemmungszustände mit dem Aminoxydasehemmer Marsilid. *Klin. Wschr.* 1959, 101—103.

Dr. K. HEINRICH und Priv.-Doz. Dr. Dr. N. PETRILOWITSCH
Univ.-Nervenklinik, Mainz, Langenbeckstr. 1